

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REACTION
DE MICHAEL SUR LES STEROIDES Δ -16

par

Jean-Marie TEULON

Licencié ès Sciences Physiques
Docteur de Spécialité de Chimie Organique

Soutenue le Février 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM. M. MOUSSERON
F. WINTERITZ
H. CHRISTOL
R. RATOUIS

Président

} Assesseurs

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur en Sciences Physiques

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REACTION
DE MICHAEL SUR LES STEROIDES Δ^{-16}

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Jean-Marie TEULON

Docteur en Sciences Physiques
Spécialité de Chimie Organique

Soutenue le 14 Février 1971 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM. M. MULLERON Président

P. BARTHELEMY

R. CHRISTOL

R. RATOUX

Assesseurs

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

T H E S E

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REACTION

DE MICHAEL SUR LES STEROIDES Δ^{-16}

par

Jean-Marie TEULON

Licencié ès Sciences Physiques
Docteur de Spécialité de Chimie Organique

Soutenue le Février 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY : MM. M. MOUSSERON
F. WINTERNITZ
H. CHRISTOL
R. RATOUIS

Président

Assesseurs

UNIVERSITEIT DE MONTPELLIER

CHIMIE ORGANIQUE

THESE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REACTION
DE MICHAEL SUR LES ALCOYLS



Doyen : P. DUMONTET

Assesseurs : M. MAURIN - CH. SAUVAGE

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULAS
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUHET

Secrétaire général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M. M. MOUSSERON.....	Chimie Organique
M. J.P. ROIG.....	Physique
M. P. CHATELAIN.....	Minéralogie et cristallographie
Mlle O. TUZET.....	Zoologie
M. G. COUCHET.....	Mécanique supérieure
M. J. SALVINEN.....	Chimie-physique
Mlle A.M. VERGNOUX.....	Physique
M. J. AVIAS.....	Géologie
M. P. VIELES.....	CHIMIE
M. J. RABINOVITCH.....	Physique (C.S.U. P.)
M. E. KAHANE.....	CHIMIE Biologique
M. J.J. MOREAU.....	Mécanique rationnelle
M. B. CHARLES.....	Mathématiques pures
M. J. MOTTE.....	Biologie Végétale
M. R. JOUTY.....	Physique
M. P. DUMONTET.....	Physique
M. R. LEGENDRE.....	Zoologie
M. I. ASSENMACHER.....	Physiologie animale
M. A. CASADEVALL.....	Chimie organique
M. B. PISTOULET.....	Physique
M. Ch. ROUMIEU.....	Analyse supérieure
M. J. ROBIEN.....	Physique

M. A. POTIER.....	Labor. des Acides minéraux
M. R. LAFONT.....	Physique
M. R. JACQUIER.....	Chimie
M. J. RALGUEIRETTES.....	Minéralogie
M. J. REGNIER.....	Chimie
Mme J. CHARLES.....	Mathématiques
M. P. CAILLON.....	Physique
M. J. ROUZAUD.....	Chimie
M. Ch. SAUVAGE.....	Botanique
M. H. CHRISTOL.....	Chimie (E.N.S.I.)
Mme G. VERNET.....	Biologie animale
M. L. CECCHI.....	Physique
M. H. ANDRILLAT.....	Astronomie
M. M. SAVELLI.....	Physique
M. M. MATTAUER.....	Géologie
M. L. EUZET.....	Zoologie
M. C. DELOUPY.....	Physique
M.L. GRAMBAST.....	Botanique
M. A. BONN ET.....	Botanique
M. G. LAMATY.....	Chimie
M. R. MARTY.....	Psychophysiologie

Professeurs sans chaire :

Mme M.L. DE POUQUES.....	Botanique C.S.U.P.)
M. P. MURAOUR.....	Géophysique appliquée
M. G. TOURNE.....	Chimie
M. J. REMY.....	Géologie
M.P. DEMANGEON.....	Géologie
Mme S. ROBIN.....	Physique
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET...	Géologie (C.S.U.P.)
M.E. GROUBERT.....	Physique
Mme H. GUASTALLA.....	Biologie Physico-chimique
M. F. PROUST.....	Géologie

Mlle A. BAILLETT E.....	Mathématiques (C.S.U.P.)
M. A. BASSOMPIERRE.....	Physique
M. M. MAURIN.....	Chimie
M. N. ROBY.....	Mathématiques
Mme N. PARIS.....	Physiologie végétale
H. J. PARIS.....	Zoologie
M. R. GAUFRES.....	Chimie
M. J. SOULIER.....	Chimie (C.S.U.P.)
M. G. BOUGNOT.....	Physique
M. R. LENEEL.....	Biologie animale

Professeurs Associés :

M. D. AKUTOWICZ.....	Mathématiques
H. A. MICALI.....	Mathématiques
H. C. VAGO.....	Biologie animale
H. K. KOLHER.....	Biochimie

Maîtres de Conférences :

M. P. MOLINO.....	Mathématiques
H. Y. GUITTON.....	Physiologie végétale (C.S.U.P.)
M. G. BOMBRE.....	Physique (C.S.U.P.)
M.C. PUISSEGUR.....	Biologie animale (C.S.U.P.)
M. P. VIALLET.....	Chimie (C.S.U.P.)
M. J.P. MORETTI.....	Chimie
H. L. CHALLER.....	Géologie
M. J. LEGRAND.....	Physiologie animale
H. M. ROUZÉYRE.....	Physique
M. P. SABATIER.....	Mathématique
M. Ch. CASTAING.....	Mathématiques
M. J.D. DAYLE.....	Physiologie animale
Mme M. HAKIM.....	Mathématiques
M. R. HAKIM.....	Mathématiques
M. M. BAUSSET.....	Mathématiques (C.S.U. P.)

M. G. LOUPIAS.....	Mathématiques
M. G. MASCHERPA.....	Chimie
M. C. GOUT.....	Physique
M. R. JONARD.....	Botanique
M. F. LAPSCHER.....	Physique
M. C. COMBES.....	Zoologie (C.S.U.P.)
M. B. BRUN.....	Chimie Physique
M. M. DENIZOT.....	Biologie végétale
M. L. KAISER.....	Physique (C.S.U.P.)
M. L. GIRAL.....	Chimie

Maître de Conférence Associé :

M. Y. CORMARY.....	Géologie
--------------------	----------

Chargés d'enseignement :

M. M. LEMRAIC.....	Mathématiques
M. R. MARTY.....	Mathématiques

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE

Maîtres de Conférences :

M. ESCOUPIER.....	Mathématiques
M. CAPO.....	Physique
M. FILLARD.....	Physique
M. GARCIA.....	Métallurgie Génie mécanique
M. J. P. TRILLES.....	Biologie
M. G. BORDURE.....	Physique
M. L. LASABATERE.....	Electricité Electronique
M. G. LECOY.....	Génie électrique.

A tous les Miens,

A Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie
de Montpellier

Membre Correspondant de l'Académie des Sciences?

A Monsieur le Docteur WINTERNITZ

Directeur de Recherches au Centre National de la
Recherche Scientifique.

A Monsieur le Professeur CHRISTOL

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier
Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie
de Montpellier

A Monsieur RATOUIS

Directeur du département des recherches des
Laboratoires DIAMANT.

AVANT - PROPOS

Ce travail a été réalisé à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier dans les laboratoires de Monsieur le Docteur WINTERNITZ.

Avant d'exposer le résultat de nos recherches, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur MOUSSERON pour la valeur de son enseignement et pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Monsieur le Docteur WINTERNITZ qui m'a accueilli dans son laboratoire, a dirigé la réalisation de ce travail. Pour son enseignement, ses conseils, sa bienveillance, qu'il soit assuré de mon profond et respectueux dévouement.

Je remercie Monsieur le Professeur CHRISTOL pour son enseignement et pour avoir accepté de juger ce travail.

Je suis reconnaissant à Monsieur RATOUIS d'avoir bien voulu siéger à ce jury et le remercie vivement de ses conseils.

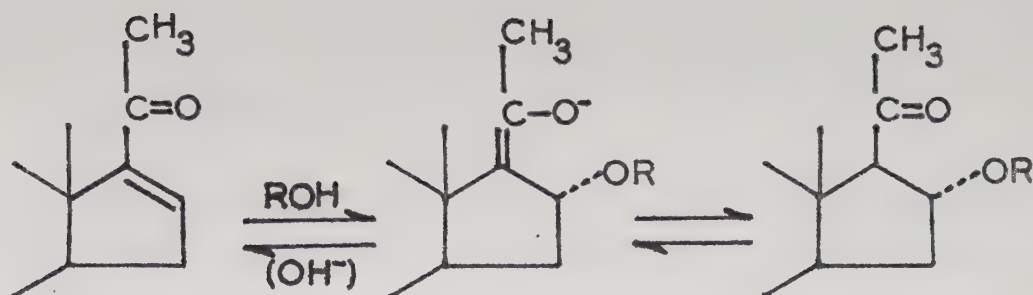
Je remercie amicalement mes camarades de laboratoire qui ont rendu agréable l'exécution de ce travail et tous ceux qui en ont facilité la réalisation, en particulier, les services de microanalyse et de spectrographie.

Je remercie enfin les laboratoires DIAMANT qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

J.M. T.

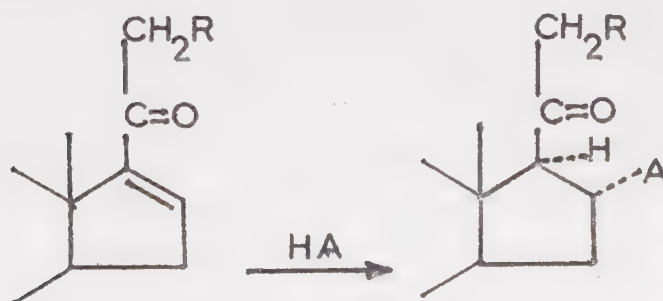
INTRODUCTION

La première réaction d'addition du type MICHAEL ayant comme produit de départ des stéroïdes comportant une double liaison en 16,17 conjuguée avec une fonction cétone en 20 (appelés par la suite stéroïdes Δ -16 céto-20) donna lieu à une erreur d'interprétation. Par action de la potasse méthanolique sur l'hydroxy-3 β pregnadiène-5,16 dione-12,20, MARKER (1) crut obtenir un dérivé hydroxy-17 par addition sur la double liaison des éléments de l'eau (par suite de la présence dans la molécule d'un hydroxyle non acétylable) ; or, FUKUSHIMA et GALLAGHER (2) ont démontré, en utilisant la pregnadiénolone (hydroxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20), qu'il s'agit en réalité d'une addition 1,4 du méthanol qui conduit à un stéroïde alcoxylé en 16 α . La réaction est générale, elle a lieu avec tous les alcools (en particulier l'éthanol et l'alcool benzylique (3 à 8), l'éthylène glycol (9)), à l'exception des alcools tertiaires (tertiobutanol par exemple).



L'extrême facilité de cette réaction conduisit immédiatement de nombreux auteurs à étudier l'addition d'autres nucléophiles. Ces travaux donnèrent naissance à de très nombreux produits et les stéroïdes Δ -16 céto-20 devinrent d'importants intermédiaires dans la synthèse des dérivés substitués en 16. De plus, l'utilité thérapeutique comme anti-inflammatoire de certains pregnanes substitués en 16, en particulier les dérivés méthyl-16 α hydroxy-17 et dihydroxy-16 α , 17 physiologiquement très actifs, a encore augmenté le nombre et la diversité des nucléophiles utilisés.

L'addition de MICHAEL sur ce système stéroïde Δ -16 céto-20 peut être soit catalysée par des bases ou des acides soit avoir lieu sans catalyse. Elle s'illustre par l'équation suivante :





Afin de situer notre travail, nous pensons utile de relever les additions de ce type se trouvant dans la littérature. C'est ainsi qu'on a pu introduire en position 16, en plus des alcools déjà cités :

1. Des alcoyles : soit par addition des magnésiens (10 à 16), soit par addition intermédiaire du diazométhane (17 et 18).

2. Des haloformes (19 à 21) qui permettent aussi d'obtenir ensuite des composés méthyl-16 α .

3. Des acides halohydriques (22 à 25) et principalement l'acide chlorhydrique.

4. L'acide cyanhydrique (26 à 31).

5. L'acétone (32).

6. Des amines (33 à 39).

7. Du nitrométhane pour obtenir des dérivés nitrométhyl-16 et aminométhyl-16 (40 et 41).

8. Le malonate d'éthyle (42 et 43).

9. Le malonitrile (44).

10. L'hydrogène sulfuré et des mercaptans (45 à 48).

11. Le phosphite de trialcoyle (49).

12. La méthoxyamine et l'éthoxyamine (50).

13. Des éthers vinyliques (51 et 52).

14. Le diazoacétate d'éthyle (53).

Une mention particulière doit être donnée à HOFFMAN (54) qui, dans une seule publication, décrit l'addition de mercaptans, de l'acide thioacétique, de chlorure d'hydrogène, du nitrométhane, du méthanol et de certaines amines primaires et secondaires sur des stéroïdes Δ -16 de structure corticoïde très élaborée.

Certains des auteurs cités obtiennent, après addition, des cyclisations : parmi les hétérocycles formés par les réactions d'addition sur des stéroïdes Δ -16, on peut

signaler encore l'obtention d'isoxazolines (55) et de pyrazolidines (56 et 57).

Toutes ces additions sont stéréospécifiques et donnent des dérivés 16 α . On doit cependant noter que ROMO (30), en additionnant l'acide cyanhydrique sur une grande quantité de pregnadiénolone, a pu isoler 1 % de composé 16 β mais acétyl-17 α ; ainsi l'addition de MICHAEL, dans ce cas, ne se ferait pas d'une manière totalement stéréospécifique. L'addition en 16 β de l'acide thioacétique, selon DODSON et col. (58), catalysée par irradiation ultraviolette est interprétée comme une réaction par radicaux libres.

Malgré le très grand nombre de nucléophiles décrit, il nous a paru intéressant d'essayer de fixer par cette réaction d'autres fonctions sur le carbone 16 des stéroïdes. Nous avons pensé introduire la fonction aminoxy (-O-NRR') puis le groupement dithiocarbonate (-S-CS-OR) et obtenir des stéroïdes dont aucun représentant n'est connu jusqu'à présent.

Nous présenterons notre travail de la manière suivante :

- dans un premier chapitre, nous développerons l'étude du mécanisme et de la stéréochimie de l'addition de MICHAEL sur les stéroïdes Δ -16 céto-20.

Nous pensions que la fonction aminoxy pouvait être obtenue par addition du N-hydroxyuréthane. On savait, en effet, depuis BRUSON (59 et 60) que les composés possédant une double liaison activée additionnent les oximes et, par des travaux de notre laboratoire, que le N-hydroxyuréthane est un bon nucléophile vis à vis des tosylates d'alcools conduisant à des dérivés O-substitués et par hydrolyse aux aminoxydes correspondants (61 et 62). L'addition du N-hydroxyuréthane sur les stéroïdes Δ -16 céto-20 a été réalisée mais, tout au moins dans les conditions expérimentales mises au point, cette addition conduit à des dérivés N-substitués.

Cette réaction a été obtenue sur toute une série de stéroïdes et dans chaque cas le même phénomène a été observé ; cette fixation par l'atome d'azote nous a paru très intéressante, c'est pourquoi la majeure partie de ce travail traitera de cette réaction.

- dans un deuxième chapitre, nous décrirons ces additions et démontrerons par divers moyens la structure des composés obtenus.

- dans un troisième chapitre, enfin, nous exposerons nos résultats concernant l'addition des anions xanthogénates au système Δ -16 céto-20.

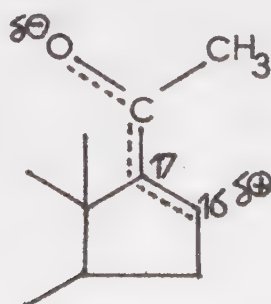
Différents travaux, en effet, ont révélé que le pouvoir nucléophile de l'ion xanthogénate est souvent comparable à celui de l'ion mercapto et l'obtention d'une série de stéroïdes substitués en 16 par un dithiocarbonate d'alcoyle a justifié entièrement cette conception.

CHAPITRE I

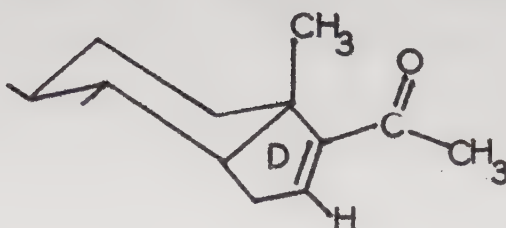
MECANISME ET STEREOCHIMIE DE L'ADDITION DE MICHAEL SUR LES STEROIDES Δ -16 CETO-20.

La grande réactivité de divers nucléophiles vis à vis des stéroïdes Δ -16 ceto-20 montre que ce système est favorable à des réactions d'addition conduisant à des dérivés de la série 16 α .

La réaction avec le nucléophile nécessite la formation d'une charge partielle positive sur le carbone 16. Ce centre positif est obtenu à travers plusieurs formes de résonance qu'on peut résumer par la forme hybride de résonance suivante :



MUELLER (63) a démontré que les stéroïdes Δ -16 céto-20 existent essentiellement dans la conformation s-trans :



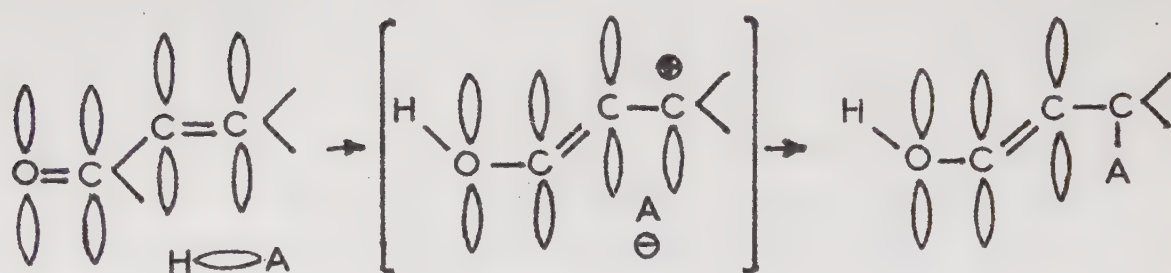
la conformation la plus stable étant celle dans laquelle la double liaison $C_{16}-C_{17}$ et le carbonyle C_{20} sont coplanaires.

Cette conformation permet le recouvrement maximum des orbitales π qui est nécessaire pour l'obtention de la forme hybride de résonance. De ce fait, le centre positif se formera facilement en C_{16} localisant ainsi l'attaque du nucléophile.

Dans le cas des stéroïdes Δ -16 céto-20, les réactions sont stéréospécifiques et donnent des pregnanes 16 α -substitués.

En effet, TOROMANOFF (64) a montré que l'addition du malonate d'éthyle sur un cyclohexène-2 one-1 substitué en 2 est une cis addition d'un proton et du reste malonique sur la liaison Δ -2. Cette hypothèse, selon laquelle l'addition d'anion sur des dérivés de la cyclohexénone a lieu par une attaque perpendiculaire, conduisant initialement à des composés substitués axialement, a été démontrée comme étant un phénomène général.

Lors de la réaction, l'élément chargé positivement du réactif favorise la polarisation du système céto-éthylénique conjugué et l'élément négatif apporte une paire d'électrons pour combler l'orbitale vacante qui, en même temps, s'est formée sur l'atome de carbone en β . Le processus qui a lieu peut être indiqué schématiquement de la façon suivante :



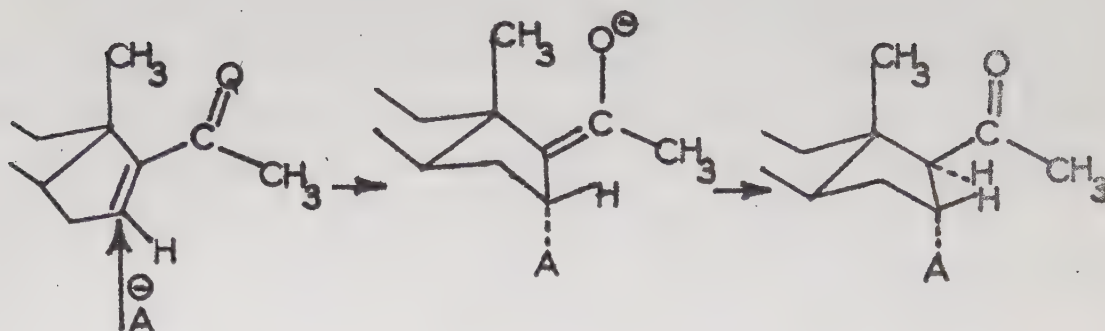
l'énol formé redonne ensuite la cétone.

Il s'ensuit que l'anion attaque l'atome de carbone en β perpendiculairement au plan défini par les coordonnées des atomes qui forment le système cétoéthylénique conjugué.

En général, l'anion attaque de chaque côté de la molécule et le produit principal de la réaction provient de l'attaque sur la face la moins encombrée.

Cependant, dans les réactions intramoléculaires de MICHAEL, la configuration de la molécule peut être telle que l'attaque perpendiculaire n'est possible que d'un seul côté du système conjugué. C'est ce phénomène qu'on observe dans le cas des stéroïdes Δ -16 céto-20.

Schématiquement, on peut expliquer l'attaque du nucléophile de la façon suivante :



Pour prouver dans nos expériences que nous obtenions bien des substituants en série 16 α nous disposons de trois méthodes :

1. Suivant BARTON : la rotation moléculaire de chaque stéroïde peut être considérée comme étant la rotation de la structure fondamentale augmentée des contributions à la rotation des groupes fonctionnels : Δ ; ces valeurs Δ sont caractéristiques de la position et de l'orientation de ces substituants.

Or, une substitution en 16 α apporte une contribution négative alors qu'une substitution en 16 β apporte une contribution positive (2 et 34) dans le cas où l'acétyle en 17 reste en β . L'étude du pouvoir rotatoire permet donc de fixer l'orientation de la substitution en 16.

2. DJERASSI (65) a montré également que les courbes de dispersion rotatoire permettaient l'étude de la stéréochimie des stéroïdes. Plusieurs auteurs ont appliqué cette méthode pour déterminer la structure en 16-17 de stéroïdes céto-20 substitués en 16 (66 à 68).

3. L'étude de R.M.N. permet aussi de déterminer l'orientation de la substitution en 16.

On sait, en effet, depuis SHOOLERY et ROGERS (69) que la position des signaux correspondant aux méthyles en 18 et 19 varie en fonction des diverses substitutions se trouvant sur le squelette du stéroïde. Il est maintenant bien connu (70 à 75) que, lorsque la substitution est, dans l'espace, voisine d'un des méthyles angulaires, elle modifie, parfois considérablement, le glissement chimique de ce méthyle. Inversement, des substitutions identiques qui sont, dans l'espace, plus distantes des protons des méthyles angulaires, causent un déplacement négligeable ou petit.

C'est ZURCHER (70) qui démontra, en étudiant quelques 260 stéroïdes différents, que les variations dépendent non seulement de la nature, mais aussi de l'orientation des substitutions et il établit la règle d'additivité.

Dans le cas particulier du cycle D, pour une addition en 16, étant donné l'éloignement des protons en 19, c'est surtout le glissement chimique des protons en 18 qui sera affecté.

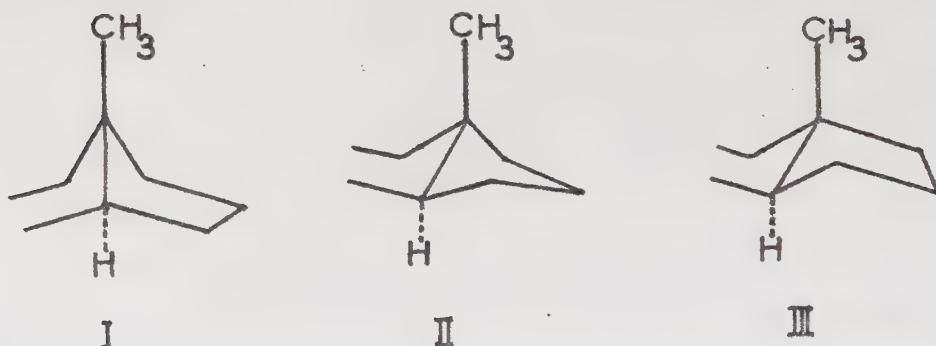
CROSS et BEARD (76) ont montré, en utilisant des stéroïdes substitués en 16 par un méthyle, que le glissement chimique des protons C₁₈ peut être influencé par plusieurs effets :

- la nature même de la substitution et son caractère électronégatif.
- l'introduction de la substitution peut changer la conformation du cycle D.
- dans le cas d'un stéroïde 17 β acétyle, on peut observer une réorientation de la cétone en 20.

En position 16α l'influence des substituants est faible, comme on peut s'en rendre compte en utilisant les modèles de DREIDING, la distance entre un substituant 16α et le méthyle en 18 est importante.

Par contre, un substituant 16β peut déplacer vers les champs faibles le signal correspondant au méthyle C-18 et ceci de façon importante.

En général, on considère pour le cycle D des stéroïdes trois conformations possibles :

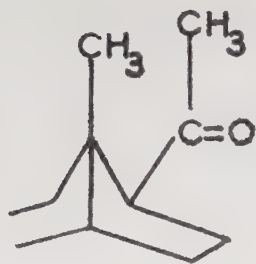


BRUTCHER et BAUER (77), dans une étude théorique, concluaient que la forme idéale d'un cycle D ne comportant qu'une substitution en 17β serait la configuration I, un 17α ayant la conformation III. Cette forme I est très probablement maintenue dans le cas d'un 17β acétyle.

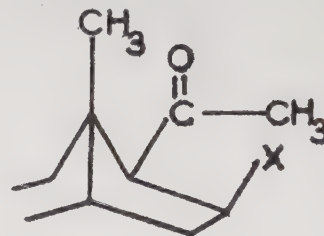
Lors de la présence d'un substituant en 16β , il existe à la fois de fortes interactions stériques sur la face β du cycle D et un changement d'orientation de la chaîne contenant la cétone en 20.

Pour les stéroïdes non substitués en 16, les études d'analyse conformationnelle (78), de dispersion

rotatoire (79) et des mesures de moment dipolaire (80) laissent supposer une orientation de la cétone en 20 selon la figure IV, alors que pour les dérivés 16 β substitués on assisterait à une réorientation de la cétone en 20 (81) (figure V).



IV



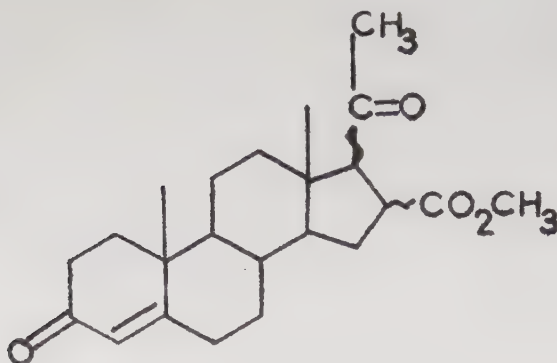
V

Il est évident alors, que dans chaque cas le méthyle C-18 n'occupe plus la même position par rapport au cône de déblindage du carbonyle et la position de son signal sera déplacée.

Etant donné le peu d'influence que fera subir une substitution en 16 α , l'orientation de la 20 cétone sera préférentiellement celle de la figure IV, le déplacement du signal des protons C-18 sera très faible, alors que dans le cas d'une substitution 16 β il sera important.

D'autres études de R.M.N. ont également montré des différences dans les dérivés substitués en 16 pour le glissement chimique et le couplage du proton H-17. Ces différences peuvent être attribuées d'une part à la conformation du cycle D qui n'est pas la même pour tous les stéréoisomères, d'autre part à la position de la cétone en 20 (30 et 82).

CROSS et CRABBE (82) ont étudié notamment les quatre stéréoisomères possibles pour un stéroïde méthoxy carbonyl-16 céto-20 : VI.



VI

Ils soulignent toutes les influences possibles : nature et électronégativité de la substitution en 16, conformation du cycle D différente pour chaque stéréoisomère, orientation de la cétone en 20 et enfin le fait que dans le cycle D les substitutions sont quasi axiales et quasi équatoriales.

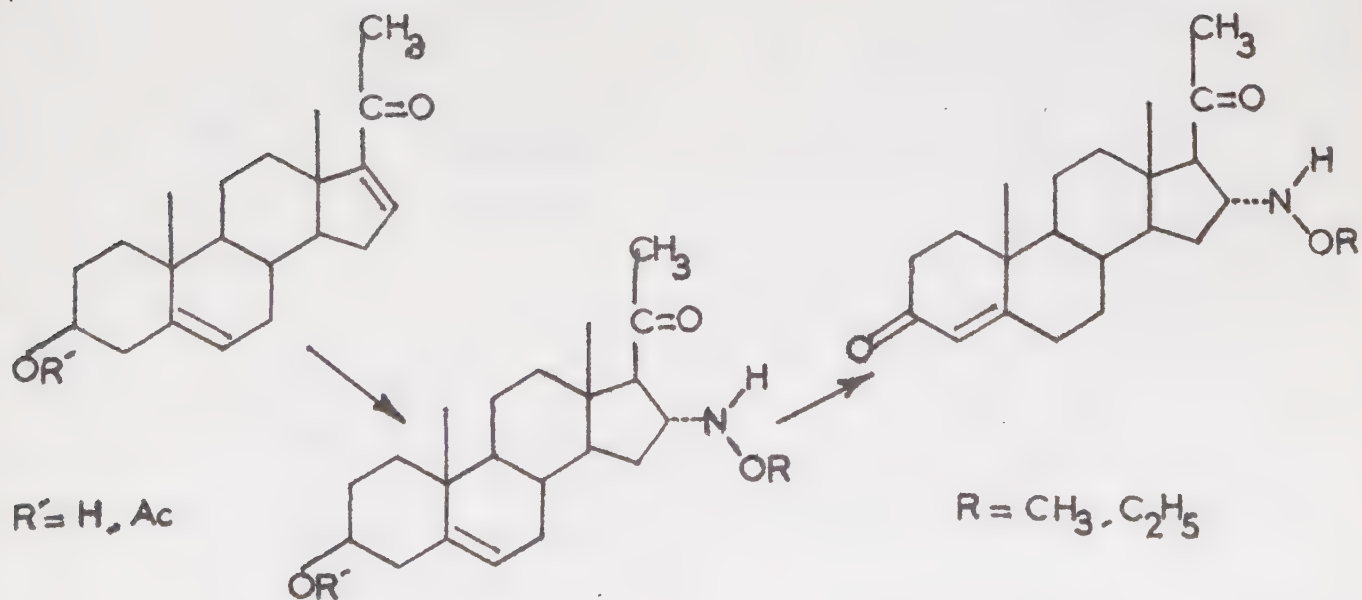
De ces résultats, il ressort que le glissement chimique et le couplage du proton en 17, et surtout, le glissement chimique du méthyle C_{18} fixent avec certitude l'orientation de l'acétyle en 17 et de la substitution en 16. On note principalement que le glissement chimique du méthyle C_{18} est plus faible dans le cas du dérivé acétyl-17 β substitué-16 α que dans les trois autres stéréoisomères possibles, et, que la constante de couplage $J_{H_{16}-H_{17}}$ est plus forte.

De ces trois méthodes, nous avons choisi d'utiliser le pouvoir rotatoire et la R.M.N. Nous ferons donc intervenir ces différentes notions au fur et à mesure que nous discuterons la stéréochimie des dérivés d'addition obtenus dans ce travail.

CHAPITRE II

ADDITION DU N-HYDROXYURETHANNE.

DREFAHL (50) est le seul auteur à avoir fait réagir des hydroxylamines O-substitués sur des stéroïdes Δ -16 céto-20. L'oxydation, selon la méthode d'OPPENAUER, du dérivé d'addition obtenu avec la pregnadiénolone conduit à une progestérone substituée en 16 α .

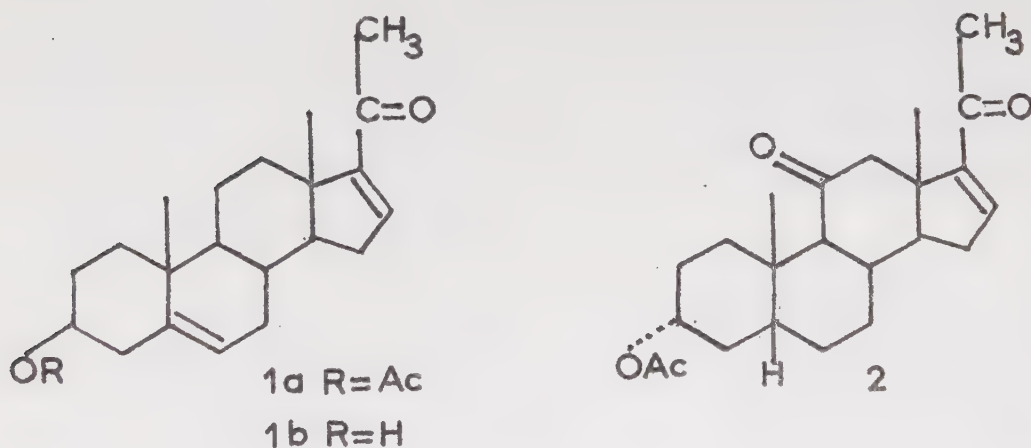


Ces additions sont catalysées par des bases et ont lieu dans l'éthanol en présence de pyridine.

Cependant, nous n'avons rencontré dans la littérature aucune mention de l'action des hydroxylamines à hydroxyle libre ; c'est pourquoi, nous avons envisagé la réaction de condensation avec le N-hydroxyuréthane, synthétisé selon la méthode de JONES (83) revue par MAJOR (84).

- Conditions de réaction.

D'après la littérature, nous avons le choix entre des catalyses basique ou acide. Pour déterminer les meilleures conditions de condensation, nous avons étudié la réaction du N-hydroxyuréthane avec l'acétoxy et l'hydroxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1a et 1b et l'acétoxy-3 α 5 β -pregnène-16 dione-11,20 2 *.



* Nous remercions très chaleureusement Monsieur le Professeur Ch. R. ENGEL (Université Laval, Québec, Canada) pour nous avoir généreusement fourni une quantité importante de ce produit de départ.

En milieu basique, on constate que la réaction a lieu mais les résultats sont très variables suivant le catalyseur (triton B, triéthylamine, soude, potasse, hydroxyde d'ammonium quaternaire, résine échangeuse d'ions (OH^-)), le solvant (tétrahydrofuranne, dioxanne, alcool isopropylique) et la température.

Par exemple, on note l'absence de réaction avec l'acétoxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1a dans le tétrahydrofuranne en présence de triéthylamine, dans l'alcool isopropylique en présence de triton B et dans le tétrahydrofuranne avec une résine échangeuse d'ions IRA 400 ; par contre, avec l'hydroxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1b la réaction est convenable dans le tétrahydrofuranne en présence de potasse après 24 heures de chauffage à 50°C, mais l'isolement du produit obtenu après chromatographie est difficile et le rendement de la réaction est faible. Il en est de même lorsque le catalyseur utilisé est le triton B. Avec l'acétoxy-3 α - 5 β -pregnène-16 dione-11,20 2 la réaction est satisfaisante dans le tétrahydrofuranne ou l'alcool isopropylique en présence de triton B et de quelques pastilles de potasse.

En milieu acide, nous avons observé de bons rendements avec l'acétoxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1a et l'hydroxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1b (56 %) et avec l'acétoxy-3 α - 5 β -pregnène-16 dione-11,20 2 (75 %). Dans le cas de 1b l'utilisation d'un acide comme catalyseur et de l'acide acétique comme solvant conduit à l'acétylation de l'hydroxyle à côté de la réaction d'addition du N-hydroxyuréthane ; on peut, dans ce cas, soit isoler le composé acétoxy-3 β , soit saponifier l'ester par un moyen usuel tel que l'action de l'acide perchlorique méthanolique.

En raison des difficultés rencontrées en catalyse basique, nous avons préféré les préparations en milieu acide. Les meilleures conditions de réaction sont celles utilisant comme solvant l'acide acétique et comme catalyseur des traces d'acide chlorhydrique concentré. Nous les avons utilisées dans toute la suite de notre travail.

- Structure du composé d'addition.

On sait que le N-hydroxyuréthane est utilisé pour la préparation des hydroxylamines O-alcoylées. C'est JONES et ses collaborateurs (85) qui, les premiers, l'utilisèrent avec succès. Plus tard, FULLER et KING (86) ont étendu cette méthode à des hydroxylamines à chaînes plus longues. En effet, les halogénures d'alcoyle conduisent, en milieu hydro-alcoolique et en présence de potasse, à des hydroxyuréthannes O-substitués ; par action d'une seconde molécule d'halogénure en présence d'éthylate de sodium, on peut ensuite obtenir une N-alcoylation. L'hydrolyse douce, acide ou alcaline, de l'hydroxyuréthane O-substitué conduit à l'alcoxyamine (61 et 62).

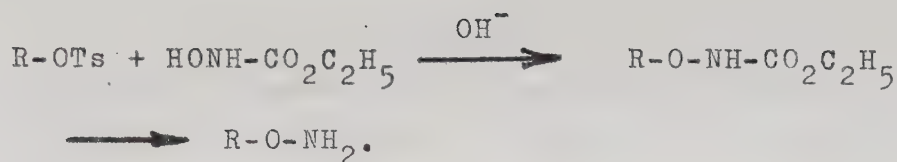
On doit envisager cette réaction comme l'alcoylation d'un acide hydroxamique. On peut considérer, en effet, le N-hydroxyuréthane comme l'acide hydroxamique du carbonate d'éthyle.



La réaction est générale et donne d'excellents rendements. Les auteurs signalent toutefois que l'alcoylation peut conduire à un mélange de composés N et O-substitués, mais que les dérivés N-substitués sont en très faible quantité.

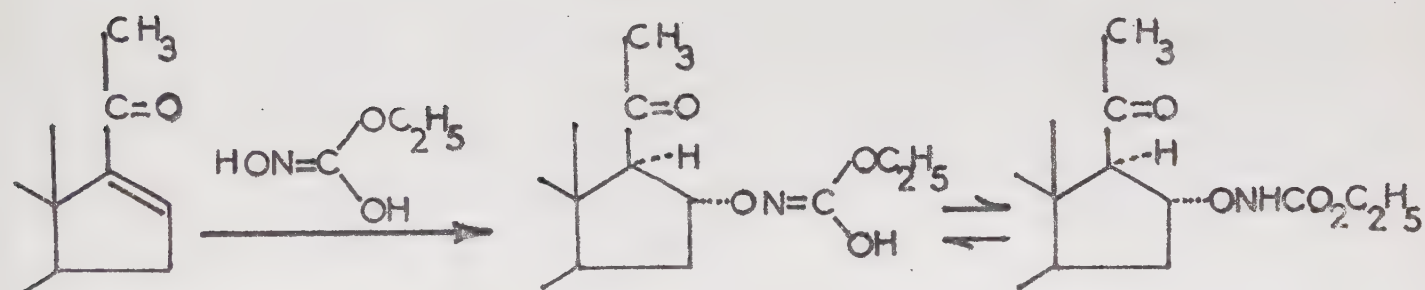
C'est par cette méthode, par exemple, que WINTERNITZ et LACHAZETTE (61 et 62) ont préparé l'acide aminoxyacétique et que NYBERG et CHRISTENSEN (87) ont synthétisé la canaline.

WINTERNITZ et LACHAZETTE (61 et 62) ont également montré que l'alcoylation du N hydroxyuréthane pouvait se faire par les tosylates d'alcools et que dans ce cas il y avait absence totale de N-alcoylhydroxylamine :

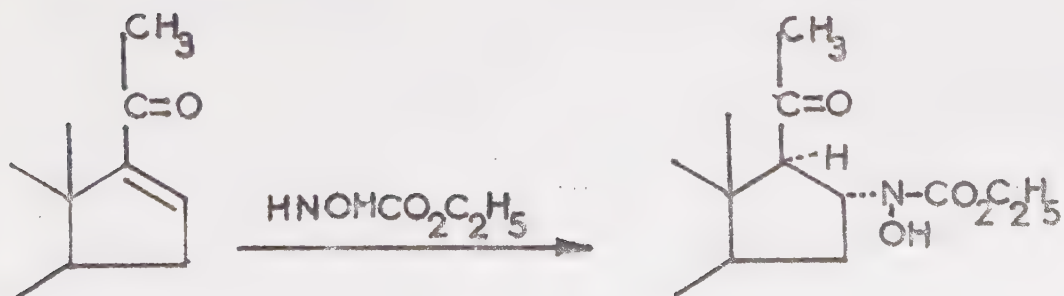


De ces études, il ressort donc que le N-hydroxy-uréthane réagit préférentiellement en donnant des composés O-substitués.

L'attaque d'un stéroïde Δ -16 céto-20 par ce nucléophile devait donc conduire à la formation de dérivés N-carbéthoxy aminoxy-16.



Toutefois, on peut aussi envisager une N-substitution conduisant à des dérivés N-carbéthoxy N-hydroxyamino-16.



Ces deux possibilités nous ont amenés à envisager de démontrer sans équivoque possible la structure de nos produits. Notre étude nous a permis de conclure avec certitude à la N-substitution.

- Réactions d'identification de structure

La détermination de la structure du produit obtenu lors de l'addition de MICHAEL a été faite sur le produit de condensation du N-hydroxyuréthane avec l'acétoxy-3(3 pregnadiène-5,16 one-20 la. Ces observations sont les suivantes :

1. Ce composé colore le chlorure ferrique en solution alcoolique en bleu violet comme le N-hydroxyuréthane de départ.

2. L'acétylation effectuée dans la pyridine avec l'anhydride acétique ou encore dans l'anhydride acétique pur conduit à un diacétate.

Ce diacétate donne en infra-rouge une bande carbonyle à 1800 cm^{-1} et en R.M.N un signal méthyle à 130 Hz caractéristiques d'un O-acétate d'hydroxylamine, comme le prouvent les acétylations de la N-phényl N-benzoyl hydroxylamine et du N-carbobenzyloxy hydroxylamine qui donnent un O-acétate de propriétés identiques.

Tous les dérivés acétylés, stéroïde ou modèles, ne colorent plus le chlorure ferrique.

3. La méthylation par l'iodure de méthyle dans l'acétone, en présence de carbonate de potassium, donne un dérivé O-méthylé, comme le montre nettement le spectre de R.M.N. Le glissement chimique du signal O-méthyle à 223 Hz est identique dans le dérivé méthylé du stéroïde et dans le dérivé O-méthylé (par le diazométhane) du N-hydroxyuréthane.

4. L'hydrolyse de 3a (voir schéma I) par l'acide perchlorique méthanolique libère l'hydroxyle en 3 β : 3b et la même hydrolyse du composé diacétylé 3c donne le même produit 3b.

Ces résultats montrent que l'addition conduit à une liaison carbone-azote et que le composé obtenu est un stéroïde substitué en 16 par une hydroxylamine.

Afin de confirmer cette hypothèse, avec l'acétoxy-3 β pregnadiène 5,16 one-20 1a deux condensations ont été examinées :

- 1 - d'un acide hydroxamique.
- 2 - du N-méthoxyuréthane.

La première tentée avec l'acide benzohydroxamique ϕ -COH=N-OH (88) n'a pu être réalisée dans des conditions diverses : catalyses acides ou basiques, par exemple l'alcool isopropylique en présence de triton B et de potasse.

Par contre, le N-méthoxyuréthane (89) s'est fixé très facilement et dans des conditions identiques à celles du N-hydroxyuréthane pour donner, avec un rendement de 48 %, un composé 3d que nous avons identifié avec celui déjà obtenu par méthylation du dérivé de condensation du N-hydroxyuréthane sur l'acétoxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1a.

Tous ces résultats permettent donc d'écrire le produit de condensation sous forme d'une hydroxylamine en 16 avec la présence sur l'atome d'azote d'une fonction hydroxyle; par conséquent, le produit d'addition est l'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3a.

- Confirmation de la structure C₁₆-N

L'hydrolyse de ces composés, pour obtenir une hydroxylamine en 16 α , a été étudiée en milieu basique

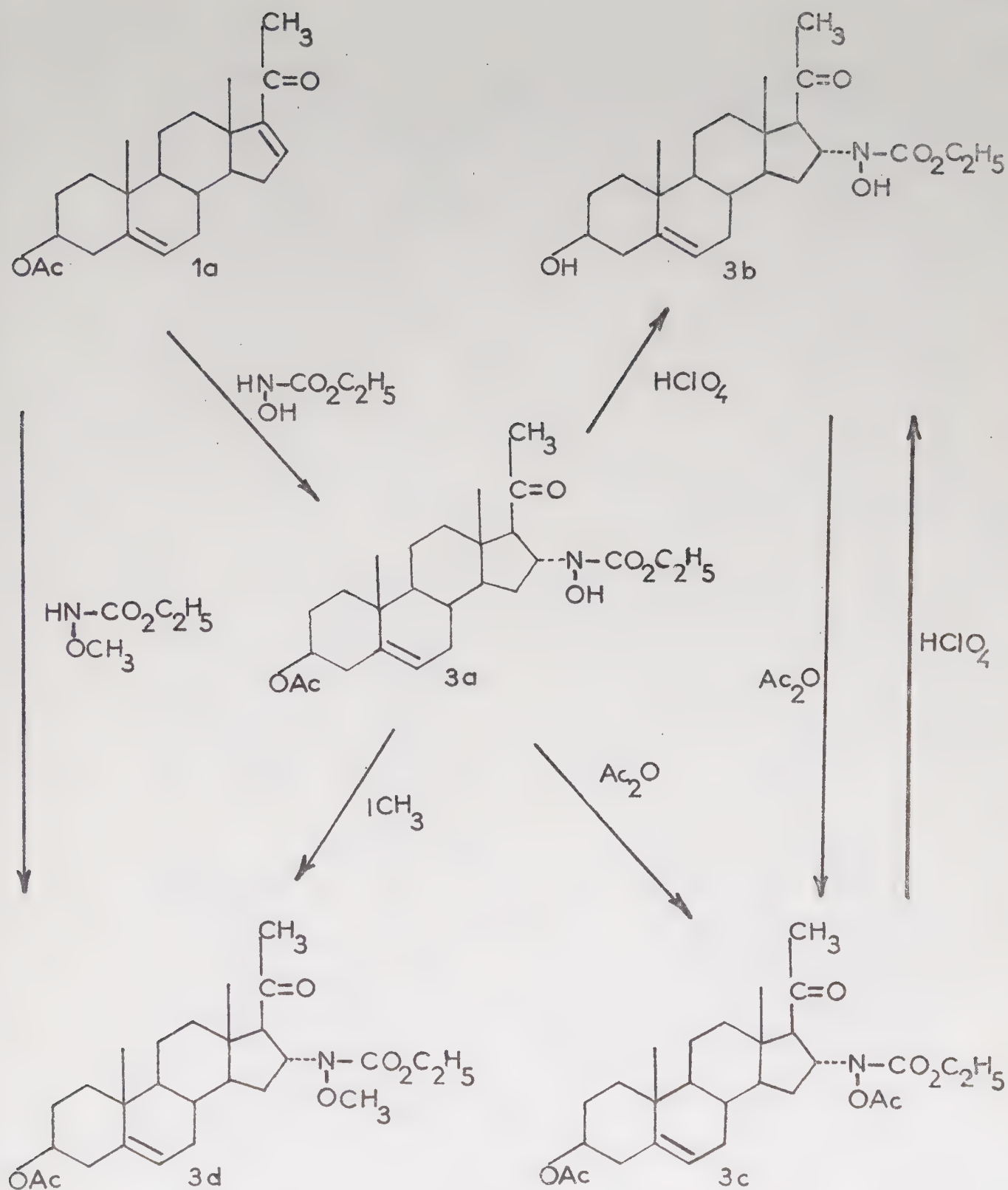


Schéma I.

et acide. Quelles que soient les méthodes employées et les bases ou les acides utilisés, elle n'a pu être réalisée ; dans la majorité des cas, on observe une réaction inverse de MICHAEL et on obtient le stéroïde Δ -16 de départ. Pour empêcher ce "rétro-MICHAEL" nous avons envisagé de bloquer le carbonyle en 20, mais la cétalisation conduit à un mélange de divers produits avec un très faible pourcentage du dérivé attendu. La cétone en 20 a alors été réduite par le borohydrure de sodium, mais là encore, le composé obtenu n'a pu être hydrolysé. Pour obtenir ces dérivés, dont certains sont connus (50), et prouver ainsi sans ambiguïté la formule du produit de condensation, nous avons pensé à l'addition de la N-carbobenzyloxy hydroxylamine.

La condensation de la N-carbobenzyloxy hydroxylamine sur l'acétoxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 la a été réalisée dans les mêmes conditions que celles du N-hydroxyuréthane. Le produit de la réaction 4a possède les propriétés déjà observées : il donne avec le chlorure ferrique une réaction positive, un diacétate avec l'anhydride acétique et un dérivé O-méthoxy avec l'iodure de méthyle.

L'hydrogénolyse de 4b (schéma II) conduit à la méthoxyamine 5, déjà obtenue par DREFALH (50), dont la structure est sans ambiguïté par suite de sa transformation en aziridine. Ce résultat détermine définitivement la structure du composé de condensation et prouve que la fixation se fait par l'intermédiaire d'une liaison carbone-azote.

L'identification a été complétée par passage à l'acétoxy-3 β (méthoxy-1 phényl-3 thiouréido) -16 α pregnène-5 one-20 6. Là encore, les caractéristiques du produit obtenu se sont révélées identiques à celles décrites par DREFALH.

Il est à noter que la condensation du N-hydroxyuréthane et de la N-carbobenzyloxy hydroxylamine par l'atome d'azote est intéressante car elle permet des réactions de

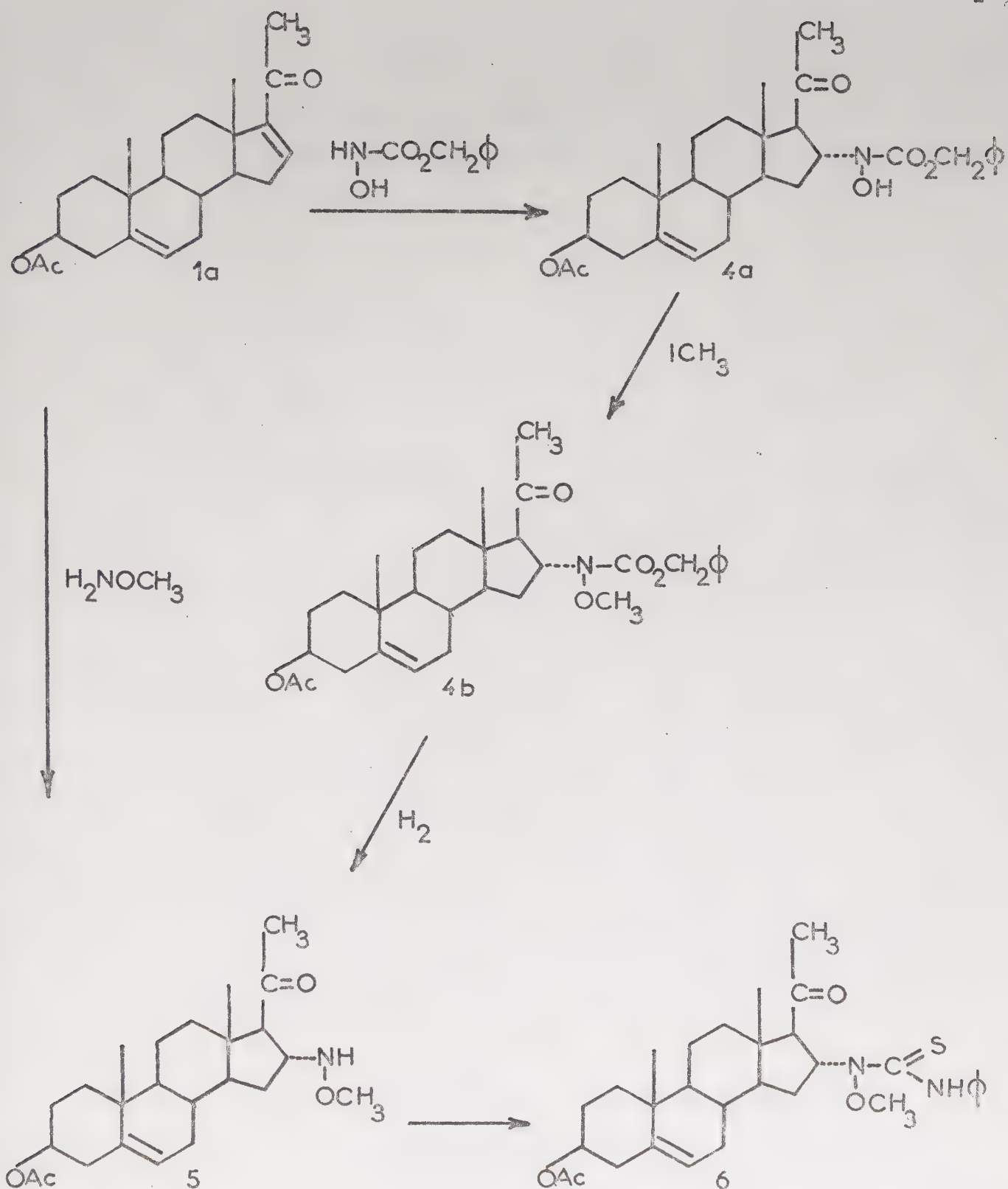
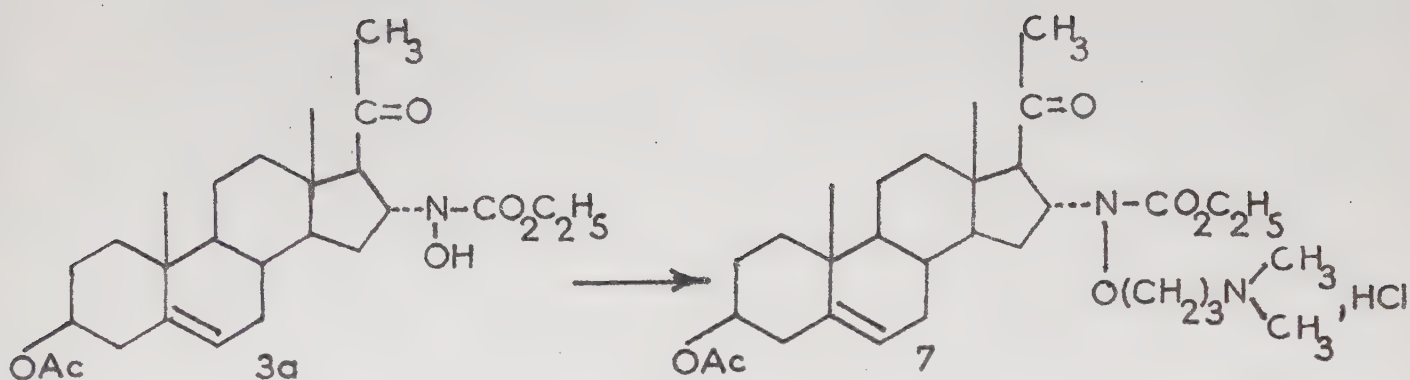


Schéma II.

O-substitution sur l'atome d'azote. Ainsi, avec le diméthylamino-3 chloro-1 propane, le stéroïde basique suivant a été obtenu :



S'il est absolument certain que nous avons dans ces réactions d'addition une N-substitution, il ne nous est pas possible d'avancer un mécanisme sûr. On peut soit penser à une transposition, soit admettre que dans ce type de réaction le N-hydroxyuréthane donne des N-substitutions. Dans ce cas le centre nucléophile se forme sur l'atome d'azote. Cette formation est favorisée par la présence d'une forte liaison hydrogène entre la fonction hydroxyle et le carbonyle de la fonction ester.

- Stéréochimie de la condensation.

a) Etude du pouvoir rotatoire.

Il est généralement admis (cf plus haut) qu'une substitution en 16α apporte une contribution négative au pouvoir rotatoire moléculaire, alors qu'une substitution en 16β apporte une contribution positive. A partir de nos résultats rassemblés dans le tableau I,

T A B L E A U I

Pouvoirs rotatoires des acétoxy-3 β pregnène-5 one-20 16 α -substitués

Composé	Formule	t° f	$[\alpha]_D^{25}$	M _D	Δ M _D
Acétoxy-3 β pregnène-5 one-20	C ₂₃ H ₃₄ O ₃	145 150°	+14°	+ 50°	
Acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino) -16 α pregnène-5 one-20 : <u>3 a</u>	C ₂₆ H ₃₉ O ₆ N	155 156°	- 18°	- 83°	- 133
Acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-acétoxyamino) - 16 α pregnène-5 one-20 : <u>3 c</u>	C ₂₈ H ₄₁ O ₇ N	113 114°	- 17°	- 86°	- 136
Acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-méthoxyamino) -16 α pregnène-5 one-20 : <u>3 d</u>	C ₂₇ H ₄₁ O ₆ N	123°	- 26°	- 124°	- 174
Hydroxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino) -16 α pregnène-5 one-20 : <u>3 b</u>	C ₂₄ H ₃₇ O ₅ N	218°	- 10°	- 42°	- 118*
Acétoxy-3 β (N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 : <u>4 a</u>	C ₃₁ H ₄₁ O ₆ N	146 148°	- 16,2°	- 85°	- 135
Acétoxy-3 β (N-carbobenzyloxy N-méthoxyamino) - 16 α pregnène-5 one-20 : <u>4 b</u>	C ₃₂ H ₄₃ O ₆ N	94 96°	-14,6°	- 78°	- 128
Acétoxy-3 β (N-méthoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 : <u>5</u>	C ₂₄ H ₃₇ O ₄ N	146 148°	- 7,5°	- 30°	- 80
Acétoxy-3 β (méthoxy-1 phényl-3 thiouréido)-16 α pregnène-5 one-20 : <u>6</u>	C ₃₁ H ₄₂ O ₄ N ₂ S	160 162°	-27,4°	- 148°	- 198
Chlorhydrate d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-diméthylamino propoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 : <u>7</u>	C ₃₁ H ₅₁ O ₆ N ₂ Cl	141 147°	- 7,7°	- 45°	- 95

*Calculé à partir de l'hydroxy-3 β pregnène-5 one-20 : $[\alpha]_D^{25} = + 24^\circ$; M_D = + 76°

on constate que toutes les contributions apportées par les substitutions en 16 font apparaître un ΔM_D négatif indiquant une stéréochimie en α .

b) Etude infra-rouge.

On constate dans tous les spectres infra-rouge des composés de condensation la disparition de la bande $C = C$ à 1585 cm^{-1} due au système $\triangle$ -16 céto-20.

Les dérivés du N-hydroxyuréthane (tableau II) sont caractérisés par la bande carbonyle de l'uréthane voisine de 1717 cm^{-1} et déplacée à 1727 cm^{-1} pour le dérivé méthoxylé 3d; ces résultats sont attendus puisque le N-hydroxyuréthane donne une bande d'absorption à 1718 cm^{-1} et le N-méthoxyuréthane à 1727 cm^{-1} . On observe dans les dérivés N-acétylé 3c et N-méthoxylé 3d la disparition de l'absorption à 3400 cm^{-1} due au groupement N-OH et la formation dans le cas du premier de la bande N-acétate à 1800 cm^{-1} . Dans tous ces dérivés la vibration C-O de l'uréthane est visible à 1279 cm^{-1} .

Les composés de la N-carbobenzyloxy hydroxylamine 4a et 4b (tableau III) sont caractérisés par la bande carbonyle de l'uréthane à 1724 cm^{-1} pour le composé à hydroxyle libre 4a et 1732 cm^{-1} pour le composé méthoxylé 4b avec l'absorption due au noyau aromatique à 1587 cm^{-1} . La bande C-O de l'uréthane sort à 1299 cm^{-1} .

Ces bandes disparaissent après l'hydrogénolyse qui conduit au produit de DREFALH (50) 5. Celui-ci donne des absorptions à 1706 , 1730 et 3268 cm^{-1} en accord avec celles de la littérature : 1711 , 1739 et 3239 cm^{-1} de même que le dérivé 6 dont les bandes à 1600 , 1715 , 1733 et 3356 cm^{-1} sont proches de celles de la littérature : 1604 , 1721 , 1740 et 3338 cm^{-1} .

TABLEAU II

KBr	C = O Uréthanne	C = O Acétate (3)	C - O Acétate (3)	C = O (20)	N - OH	- OH (3)	C = O N-acétate	C - O N-acé- tate
<u>3 a</u>	1717	1739	1242	1681	3390			
<u>3 c</u>	1717	1739	1242	1695			1800	1176
<u>3 d</u>	1727	1739	1242	1709				
<u>3 b</u>	1709			1681	3401	3250		

TABLEAU III

KBr	C = O Uréthanne	C = O Acétate (3)	C - O Acétate (3)	C = O (20)	N - OH	N - H	Ø
<u>4 a</u>	1724	1739	1242	1695	3333		1587
<u>4 b</u>	1732	1739	1242	1709			1587
<u>5</u>		1730	1247	1706		3268	
<u>6</u>		1733	1247	1715		3356	1600

Le chlorhydrate d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-diméthylamino propoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 7 donne en phase solide (KBr) une bande d'absorption ν NH⁺ à 2500 cm⁻¹ et deux bandes ν C = O à 1724 et 1695 cm⁻¹. On devrait s'attendre à observer trois bandes carbonyles distinctes, mais en fait, on n'en observe que deux ; il est très probable que la bande à 1695 cm⁻¹ correspond à la cétone en 20 et la bande à 1724 cm⁻¹ à l'acétate en 3 et au carbonyle de l'uréthane.

c) Etude de R.M.N.

Les spectres de R.M.N. de ces composés ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré. On note pour tous ces dérivés substitués en 16 la disparition du signal à 403 Hz caractéristique du proton éthylénique H₁₆.

Les dérivés du N-hydroxyuréthane présentent un triplet à 78 Hz et un quartet à 253 Hz dus au groupement éthyle.

Ceux de la N-carbobenzyloxy hydroxylamine donnent deux singulets à 309 et 441 Hz caractéristiques du groupement - CH₂-Ø

Comme nous l'avons vu à la fin du premier chapitre, il est intéressant de noter le glissement chimique des protons H₁₈ et la constante de couplage H₁₆ - H₁₇ puisque ces valeurs sont fonction de l'orientation de la substitution en 16.

Les résultats rassemblés dans le tableau IV montrent la faible influence de la substitution en 16 sur le glissement chimique du méthyle 18.

Par comparaison avec les résultats obtenus par CRABBE et CROSS (82) pour les quatre stéréoisomères possibles du stéroïde méthoxycarbonyl-16 céto-20 et d'après les

TABLEAU IV

Composé	H ₁₉	H ₁₈	J _{H16 - H17}
Acétoxy-3 (3 pregnène-5 one-20)	62	39	
<u>3 a</u>	61	41	8
<u>3 c</u>	61	40	8
<u>3 d</u>	61	41	8
<u>3 b</u>	61	40	8
<u>4 a</u>	61	40	8
<u>4 b</u>	61	40	8
<u>5</u>	61	41	8
<u>6</u>	62	45	9
<u>7</u>	61	40	*

* Dans ce composé le proton H₁₇ est masqué par les signaux des méthyles de l'azote.

4. The fourth part of the document discusses the implications of the findings. It suggests that the results have significant implications for the field of study and may lead to further research in this area.

5. The fifth part of the document concludes the study. It summarizes the main findings and provides a final statement on the importance of the research.

hypothèses émises à la fin du premier chapitre, on peut en déduire très facilement la conformation 16 α pour la substitution et 17 β pour l'acétyle.

En effet, le glissement chimique des protons C_{18} est proche de 40 Hz, c'est à dire très voisin du composé non substitué en 16 où il est de 39 Hz ; ceci confirme donc bien qu'il n'y a pas eu réorientation de la cétone en 20 comme dans le cas d'un composé 16 β substitué et ce très faible déplacement est en accord avec une stéréochimie en α . Ce résultat est analogue à celui obtenu par CRABBE pour le composé 16 α , 17 β alors que pour les trois autres stéréoisomères le glissement chimique des protons C_{18} est supérieur à 54 Hz.

De même, la constante de couplage $J_{H16-H17}$ qui est de 8 cps pour nos composés est en accord avec celle que donne le même auteur qui observe une constante plus faible pour les trois autres composés.

DEVELOPPEMENT DE LA REACTION D'ADDITION DU

N-HYDROXYURETHANNE.

Dans le cas d'un stéroïde substitué en 16 α , il est très intéressant pour ses propriétés anti-inflammatoires d'introduire un hydroxyle en 17. Pour cela, nous avons essayé plusieurs méthodes, mais aucune ne nous a permis l'obtention d'un tel composé. Cette impossibilité d'introduire un hydroxyle en 17 dans certains dérivés substitués en 16 α a été déjà indiquée par différents auteurs. HOFFMAN (54) souligne cette difficulté et pense que l'obtention d'une substitution en 16 α sur un stéroïde à structure très élaborée peut remplacer un hydroxyle en 17 quant aux propriétés pharmacodynamiques du composé. Nous avons repris cette hypothèse à notre compte et nous avons essayé d'obtenir des dérivés, substitués en 16 α par nos radicaux, à structure corticoïde.

Il est bien connu, en effet, que les composés les plus actifs possèdent la structure de la cortisone 8a (schéma III) ou de l'hydrocortisone 9a avec des fonctions supplémentaires en positions 6, 9 et 16. Ainsi, par exemple, la dexaméthasone 10 et la triamcinolone 11 sont parmi les stéroïdes les plus actifs.

Il était donc nécessaire de faire apparaître sur nos composés les fonctions Δ^4 , céto-3, céto-11 ou hydroxy-11 et hydroxy-21.

De plus, l'introduction d'une double liaison en 1-2 permet d'accroître le pouvoir anti-inflammatoire ; dans l'essai d'activité thymolytique chez le rat, la prednisolone 12 est trois fois plus active que l'hydrocortisone 9a (90) ; L'introduction d'un fluor en 9 augmente considérablement les mêmes propriétés puisque la fluoro-9 hydrocortisone 13 a un

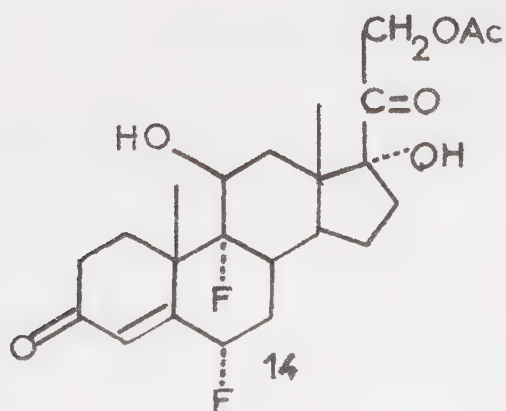
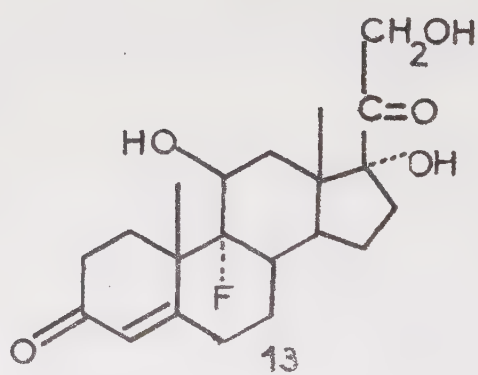
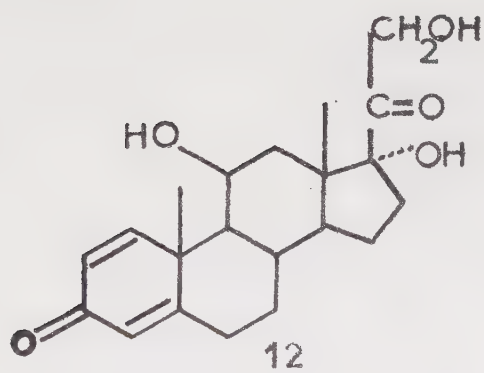
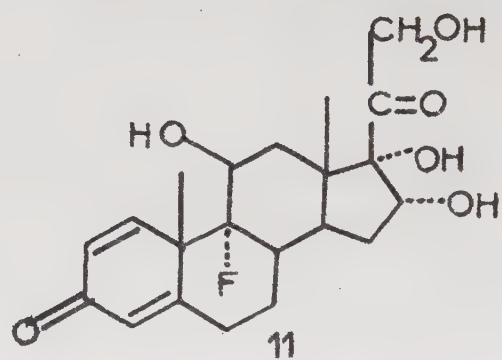
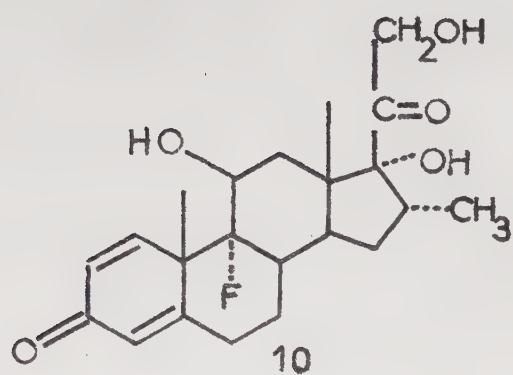
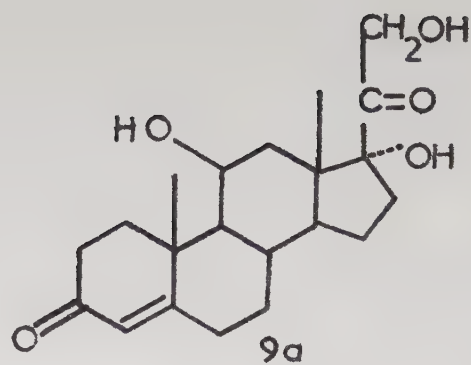
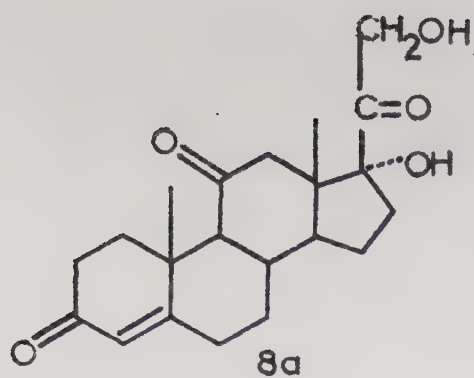


Schéma III.

pouvoir anti-inflammatoire 13 fois plus puissant que l'hydrocortisone 9a (91). Si on complète ce fluor en 9 par un autre fluor en 6 α on accroît encore l'activité, ainsi l'acétate de difluoro-6 α , 9 hydrocortisone 14 est 100 fois plus actif que l'hydrocortisone 9a (92 à 95).

Pour transformer nos produits et y introduire ces fonctions, deux voies s'offraient à nous : soit faire subir aux dérivés substitués en 16 α déjà obtenus des transformations faisant apparaître les fonctions voulues ; soit synthétiser des dérivés Δ -16 convenablement substitués et fixer sur ces derniers le N-hydroxyuréthane.

La relative fragilité de nos produits de condensation et les difficultés que nous avons rencontrées dès les premières transformations, (notamment la réaction d'OPPENAUER pour faire apparaître le groupement essentiel à toute activité Δ -4 céto-3) nous ont amenés à choisir la deuxième solution.

- Différents stéroïdes Δ -16 condensés avec le N-hydroxyuréthane.

Nous avons étudié la condensation du N-hydroxyuréthane avec plusieurs stéroïdes Δ -16. Tous les composés obtenus colorent le chlorure ferrique en solution alcoolique en bleu violet, donnent des N-acétates d'hydroxylamine et permettent l'obtention d'un dérivé N-méthoxylé par action de l'iodure de méthyle.

Nous avons utilisé comme matières premières les pregnanes suivants * :

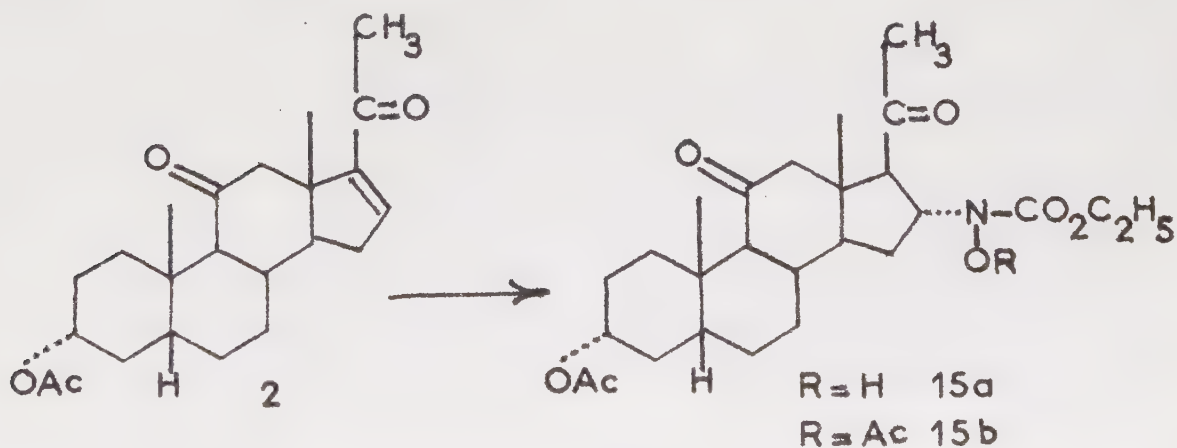
- acétoxy-3 α 5 β -pregnène-16 dione-11,20.
- hydroxy-3 β 5 α -pregnène-16 dione-11,20.

* Nous utilisons les règles de nomenclature des stéroïdes énoncées dans J. Org. Chem., 1969, 34, 1517.

- acétoxy-3 β 5 α -pregnadiène-9 (11),16 one-20.
- pregnadiène-4, 16 dione-3,20.
- acétoxy-21 pregnadiène-4,16 dione-3,20.
- acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20.
- acétoxy-21 pregnatriène-1,4,16 trione-3,11,20.
- acétoxy-21 hydroxy-11 β pregnadiène-4,16 dione-3,20.
- acétoxy-21 pregnatriène-4,9 (11),16 dione-3,20
- acétoxy-21 fluoro-9 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20.
- acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 pregnadiène-4,16 trione-3,11,2

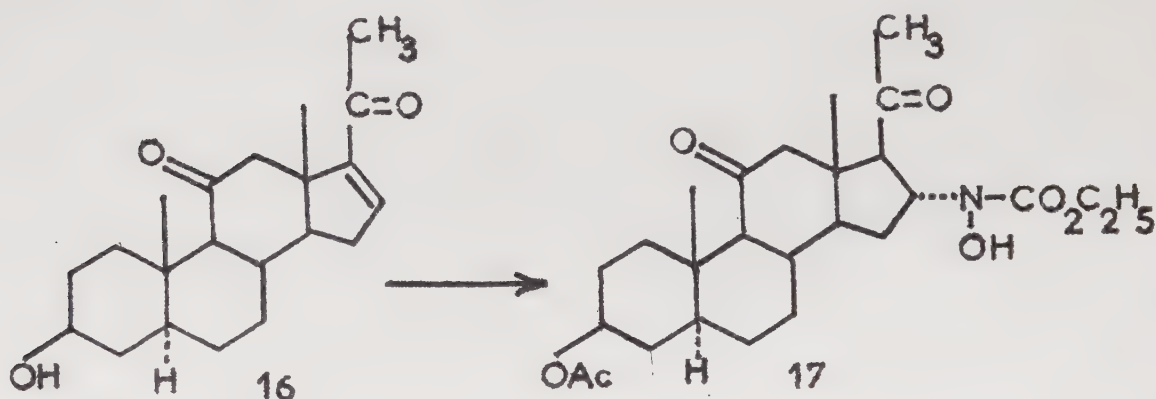
- Acétoxy-3 α 5 β -pregnène-16 dione-11,20 2

Comme nous l'avons indiqué, ce stéroïde a été utilisé pour l'étude de la condensation du N-hydroxyuréthane. Il est particulièrement réactif et nous a permis d'obtenir avec un fort rendement (75 %) l'acétoxy-3 α (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α 5 β -pregnane dione-11,20 15a.



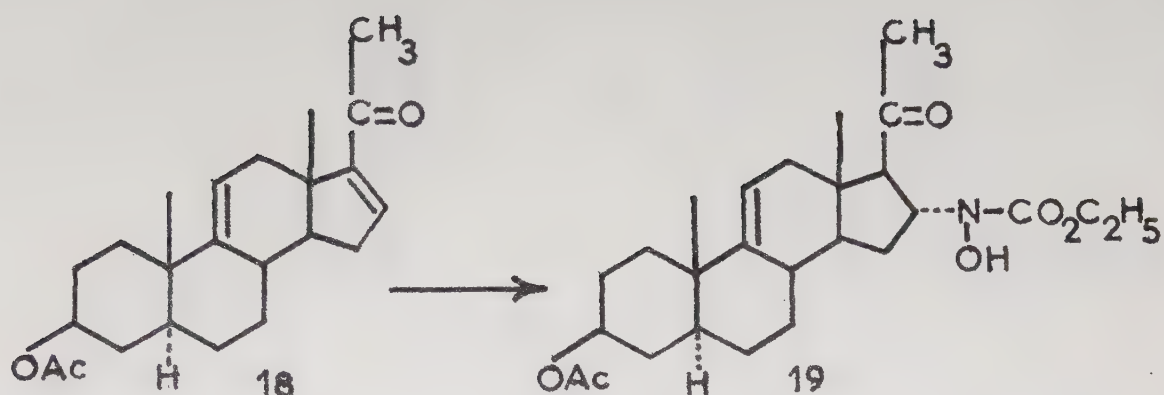
- Hydroxy-3 β 5 α -pregnène-16 dione-11,20 16

Ce composé possède les mêmes fonctions que le précédent, mais, dans ce cas, les cycles A et B du stéroïde sont en position trans. Comme il fallait s'y attendre, l'utilisation de l'acide acétique comme solvant conduit à l'estérification de l'hydroxyle en 3 β . On obtient donc l'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino) 16 α 5 α -pregnane dione-11,20 17.



- Acétoxy-3 β 5 α -pregnadiène-9(11),16 one-20 12

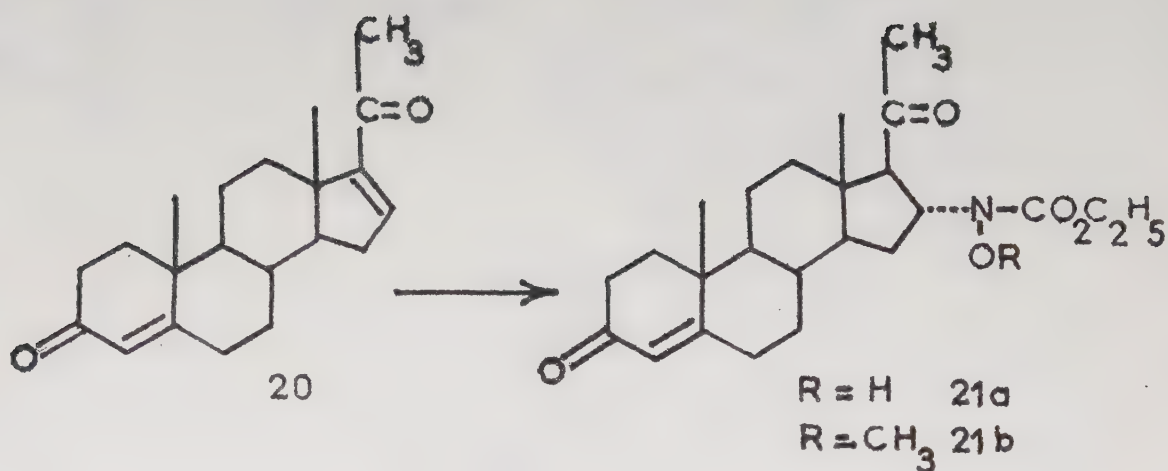
La présence d'une double liaison en 9-11 était intéressante car elle pouvait permettre d'introduire un hydroxyle en 11 et même un fluor en 9. La réaction de condensation conduit à l'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α 5 α -pregnène-9 (11) one-20 12.



Nous nous sommes ensuite rapprochés de la structure de la cortisone en faisant apparaître tout d'abord une cétone α, β -éthylénique dans le cycle A, puis un hydroxyle en 21 et enfin une cétone en 11.

- Pregnadiène-4,16 dione-3,20 20

Dans ce type de composé, la cétone α, β -éthylénique du cycle A ne gêne pas la réaction et la protection du groupement carbonyle par cétylisation ne s'est pas révélée nécessaire. On observe l'addition de MICHAEL uniquement sur la cétone α, β -éthylénique en 16 et on obtient le (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 dione-3,20 21a



- Acétoxy-21 pregnadiène-4,16 dione-3,20 25

Ce composé a été synthétisé à partir de l'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnène-4 dione-3,20 22 (schéma IV) selon la méthode de BERNSTEIN (96 et 97). La déshydratation en 17 est obtenue par le chlorure de thionyle après protection des cétones. La libération des fonctions cétone conduit au stéroïde Δ -16 qui donne après la réaction de condensation l'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 pregnène-4 dione-3,20 26.

- Acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 27

Il a été préparé par l'intermédiaire de l'ester formique en utilisant la méthode décrite par PANOUSE (98) à partir de l'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 (acétate de cortisone) 8b (schéma V). Le chauffage de cet ester formique dans la collidine permet l'obtention de la double liaison en 16. Par condensation avec le N-hydroxyurée, on obtient l'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 28a.

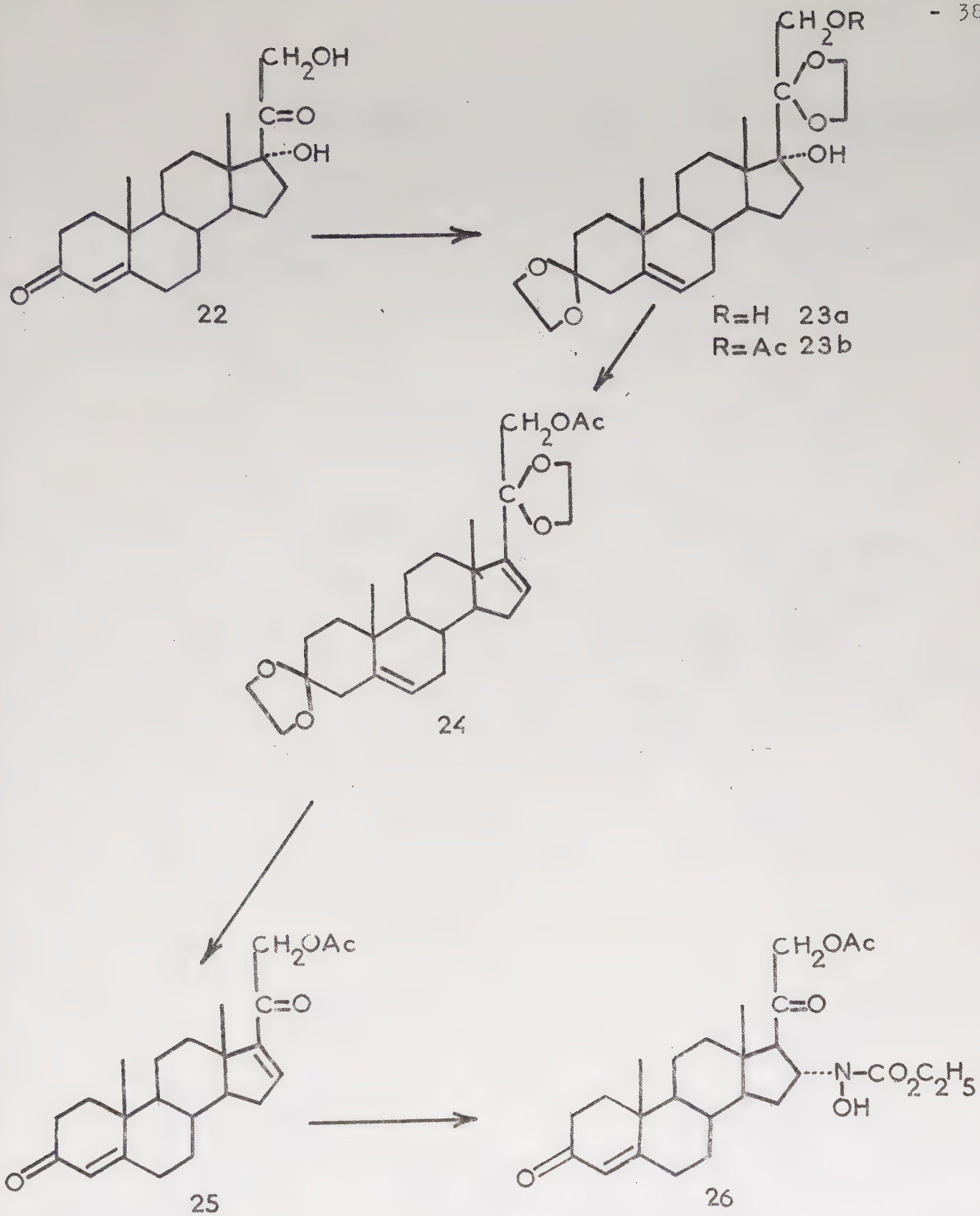


Schéma IV.

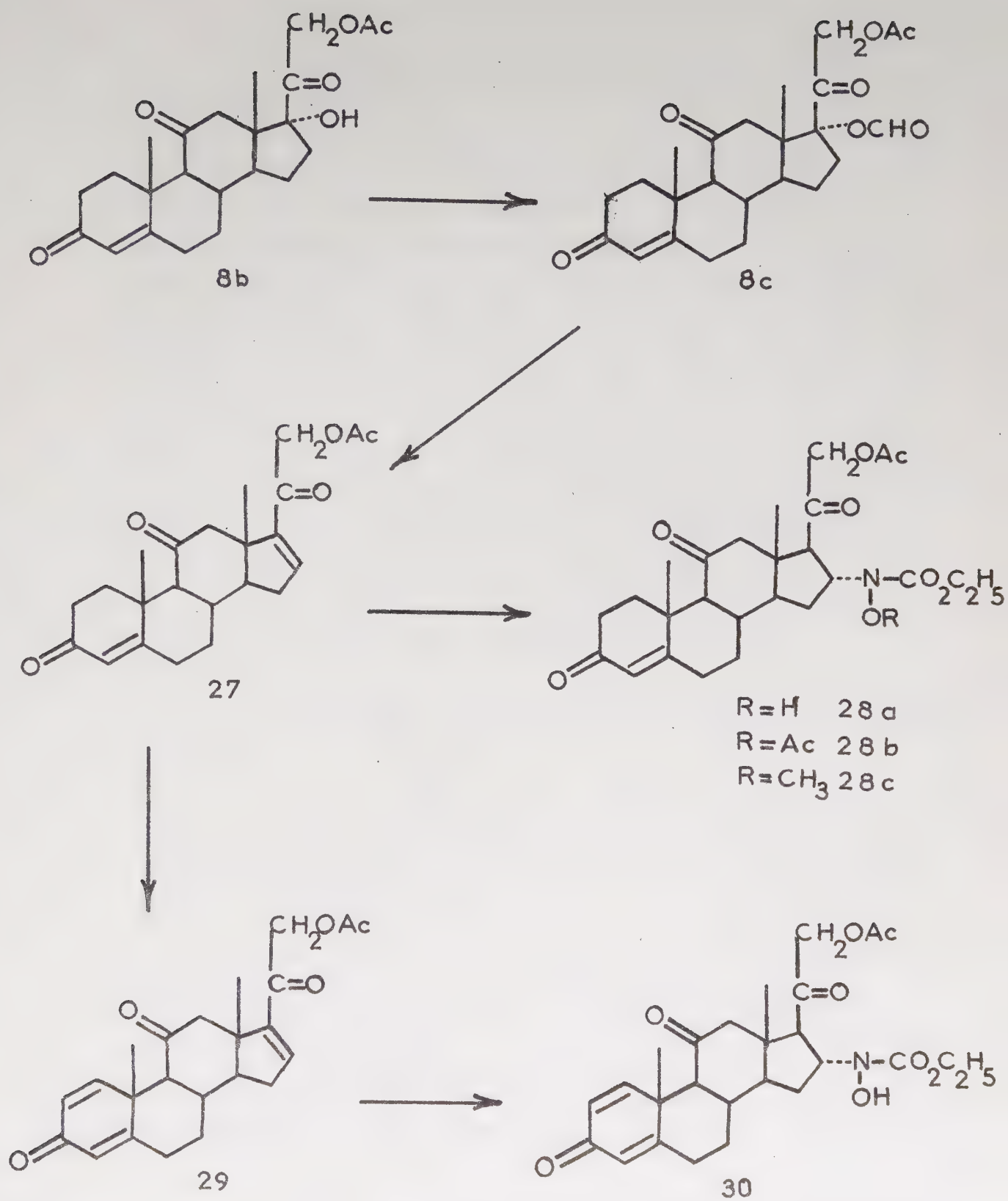


Schéma V.

- Acétoxy-21 pregnatriène-1,4,16 trione-3,11,20 29

L'introduction d'une double liaison en 1-2 donnant au produit une structure "prednisone", a été réalisée par la méthode de PETROW (99) utilisée pour d'autres stéroïdes, par chauffage de la cortisone Δ -16 27 dans le benzène en présence de dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone. La double liaison 1-2 est mise en évidence en I.R. par une bande à 1603 cm^{-1} (100) et en R.M.N. par les signaux des protons H_1 à 467 Hz (constante de couplage 10 cps) et H_2 à 367 Hz (constante de couplage 2 cps). Nous avons pu former cette double liaison sur le composé déjà substitué en 16, mais avec un très faible rendement. Il était donc préférable d'introduire la double liaison 1-2 dans le cycle A du stéroïde Δ -16 et condenser ensuite le nucléophile, ce qui conduit à l'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnadiène-1,4 trione-3,11,20 30 (schéma V).

Nous avons ensuite transformé la fonction cétone en 11 en hydroxyle puis en double liaison 9-11.

- Acétoxy-21 hydroxy-11 β pregnadiène-4,16 dione-3,20 34

La préparation de ce stéroïde Δ -16 a été réalisée selon la méthode de BERNSTEIN (97 et 101) à partir du dihydroxy-21,17 pregnène-4 trione-3,11,20 (cortisone) 8a suivant le schéma réactionnel VI.

La double liaison en 16 est formée par l'action du chlorure de thionyle et la réduction de la cétone en 11 se fait par le borohydrure de sodium, après protection des fonctions en 3,20 et 21. La réaction de condensation avec le N-hydroxyuréthane conduit à l'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino) -16 α hydroxy-11 β pregnène-4 dione-3,20 35.

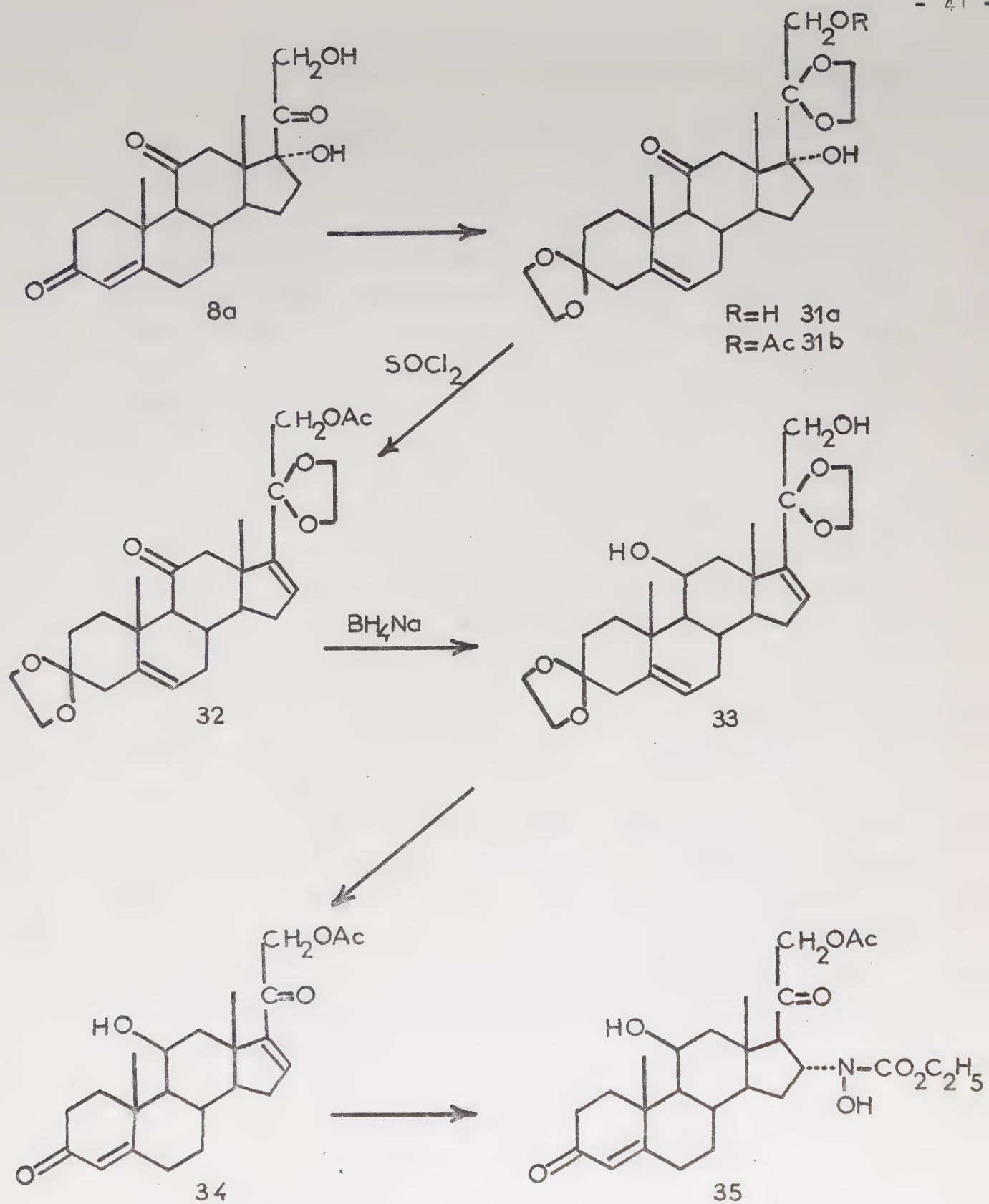


Schéma VI.

- Acétoxy-21 pregnatriène-4,9 (11),16 dione-3,20 37

Ce composé a été préparé selon une méthode identique à la précédente, mais en permutant le traitement par le chlorure de thionyle et la réaction par le borohydrure de sodium. Le dicétal de la cortisone 31a, réduit par le borohydrure de sodium, conduit au dicétal de l'hydrocortisone qui, après acétylation en 21, subit une double déshydratation en 11 et en 16 par action du chlorure de thionyle.

Nous avons mis au point une deuxième méthode de préparation de ce stéroïde Δ -16 plus rapide et donnant un meilleur rendement (schéma VII). Dans notre synthèse, en effet, il n'est pas nécessaire de partir de la cortisone et on peut remarquer qu'aucune réaction de protection des carbonyles n'est utilisée. Nous avons transformé l'acétoxy-21 dihydroxy-11 β ,17 pregnène-4 dione-3,20 (acétate d'hydrocortisone) 9b en faisant apparaître la double liaison 9-11 par déshydratation, selon CHAMBERLIN (102), à l'aide du chlorosulfite de méthyle préparé par la méthode de BERTI (103), en opérant dans le tétrahydrofurane en présence de pyridine. Sur l'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 36a obtenu, on forme la double liaison 16,17 par la réaction de PANOUSE (98). Après condensation du N-hydroxyuréthane, on prépare l'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 38.

Nous avons ensuite tenté d'introduire un atome de fluor en 9 dont la présence est commune à plusieurs structures possédant des propriétés anti-inflammatoires intéressantes.

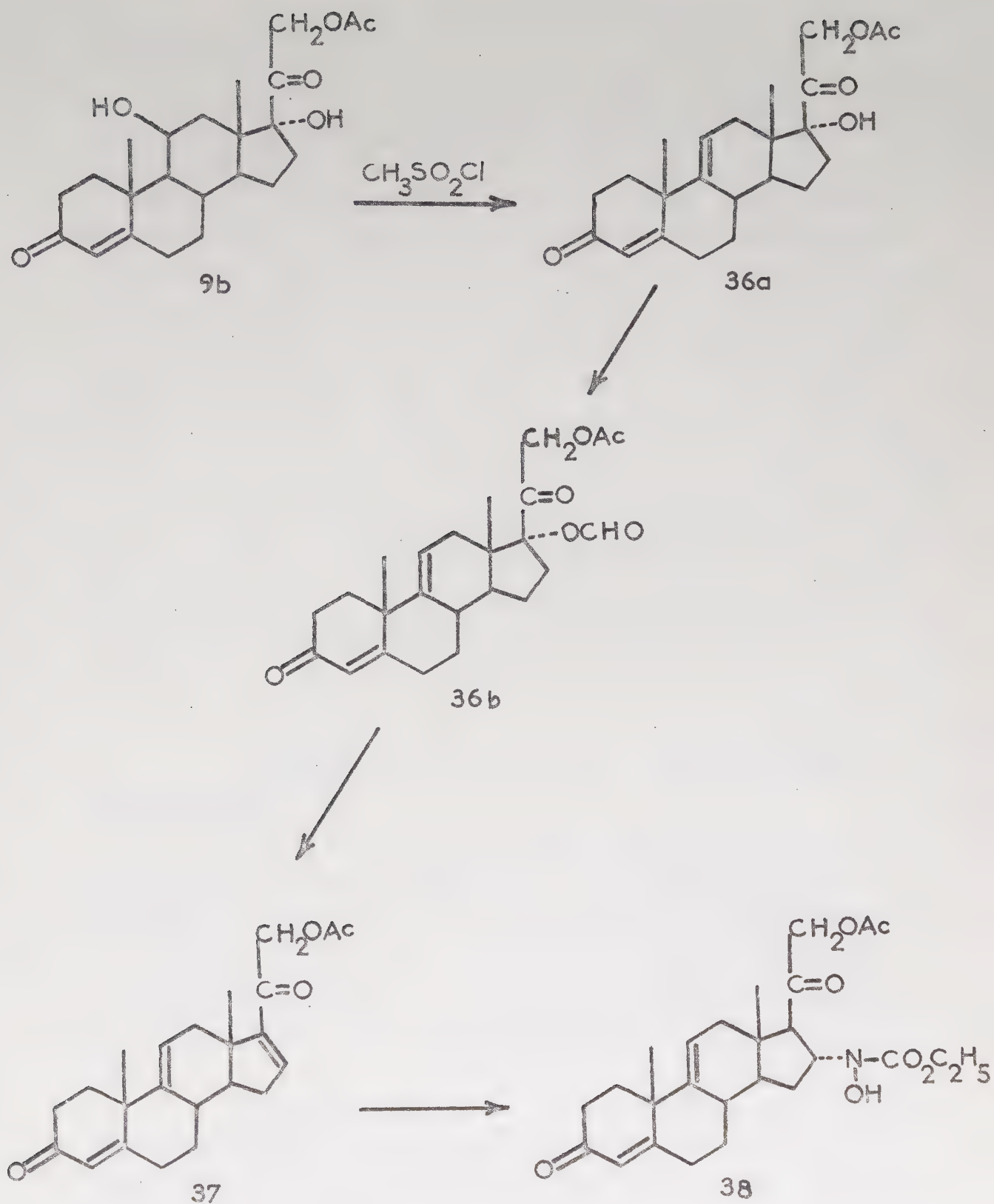


Schéma VT1.

- Acétoxy-21 fluoro-9 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 43.

Ce composé a été préparé selon le schéma réactionnel VIII. L'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 36a est synthétisé à partir de l'acétate de l'hydrocortisone comme nous l'avons indiqué précédemment ; par action du N- bromoacétamide dans le tétrahydrofurane en présence d'acide perchlorique (104), on obtient le dérivé bromhydrine 39. Le passage à l'époxy-9 (3 : 11 β 40 est réalisé par la méthode de FRIED (105). L'ouverture de cet époxyde par l'acide fluorhydrique aqueux à 70 % donne la fluorhydrine-9,11 β 41a. Après acétylation en 21 et oxydation en 11 par l'anhydride chromique dans l'acide acétique, on isole l'acétoxy-21 fluoro-9 hydroxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 42a. L'application de la réaction de PANOUSE (98) à ce composé permet d'obtenir la double liaison en 16 43. Par condensation du N-hydroxyuréthane, nous avons préparé l'acétoxy-21 fluoro-9 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 44.

- Acétoxy-21 difluoro-6 α ,9 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 50.

L'introduction d'un atome de fluor en 6 peut être réalisée par action du fluorure de perchloyle (106) sur l'acétate d'énol en 3 obtenu par la méthode de MOFFET (107). Pour avoir le fluor en position 6 α , il est nécessaire d'épimériser, soit par la méthode de FLOREY (108), soit par celle de BOWERS (94). Nous avons suivi le schéma réactionnel IX.

L'introduction d'un fluor en 9, d'une cétone en 11 et de la double liaison en 16 s'obtient exactement de la même façon que dans le produit précédent. Nous avons donc

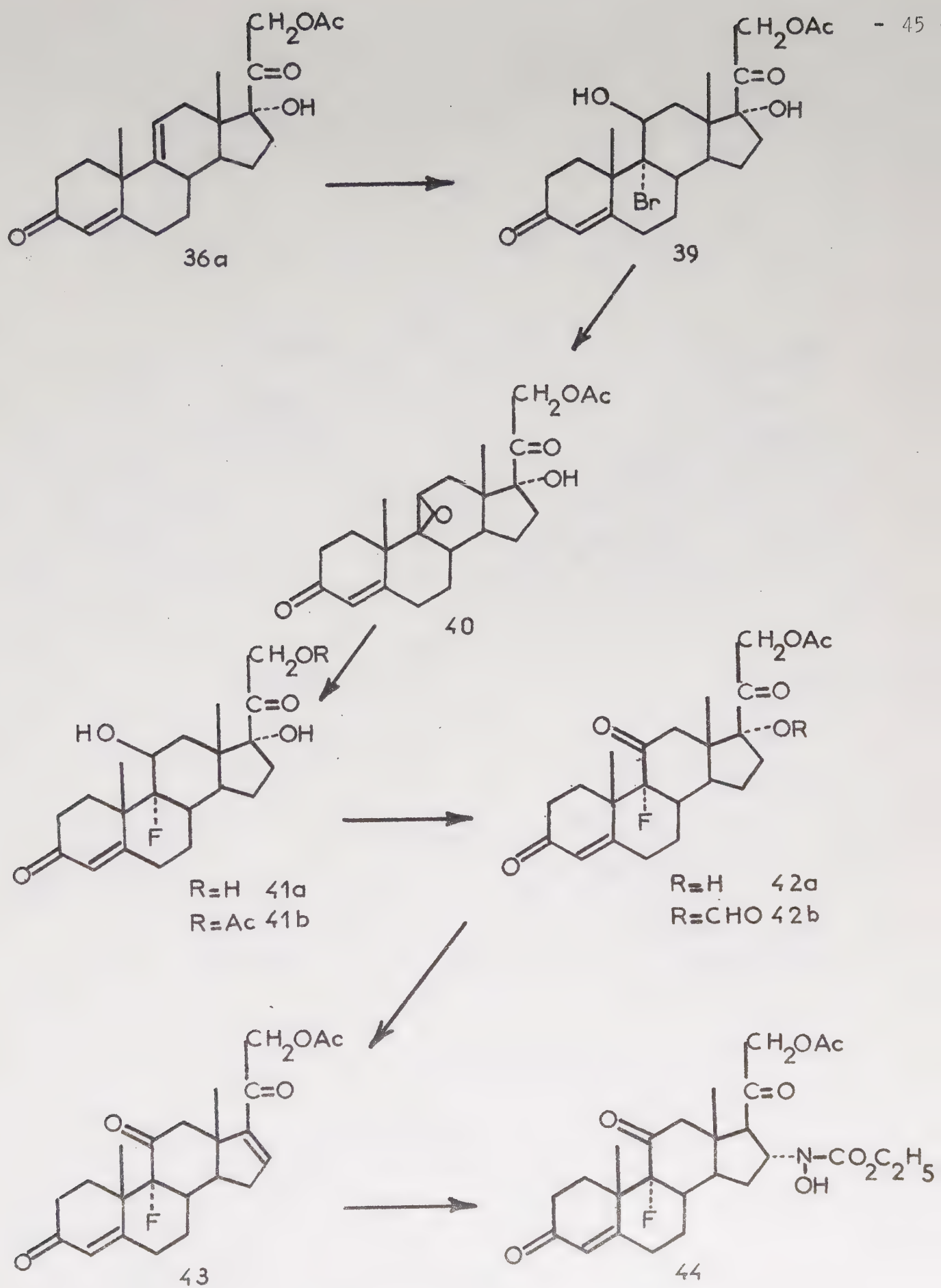


Schéma VIII.

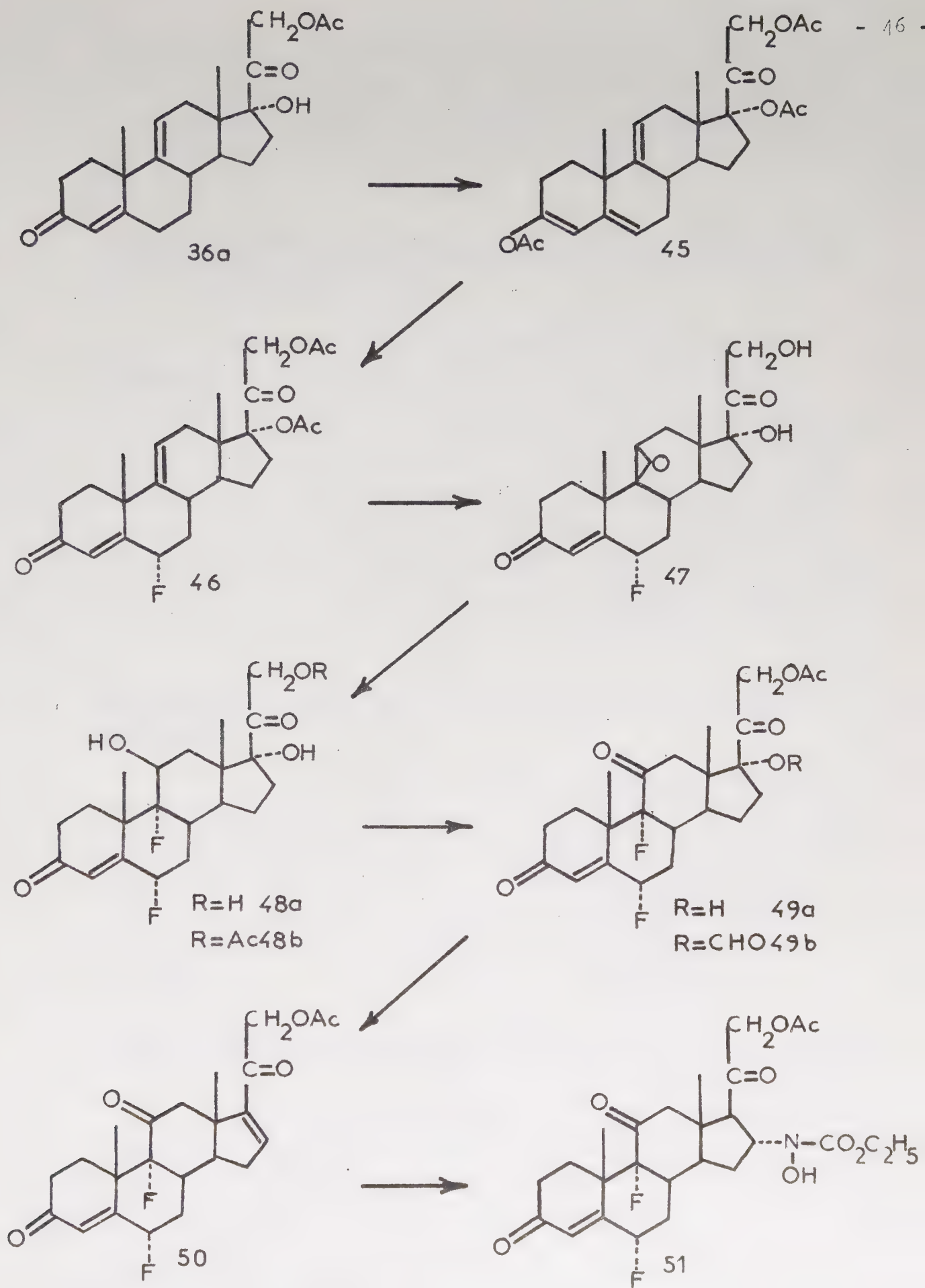


Schéma IX.

ainsi préparé l'acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 50 qui, après condensation avec le N-hydroxyuréthane, conduit à l'acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 51.

Pouvoir rotatoire des différents composés substitués en 16 par le N-hydroxyuréthane.

Dans le tableau I, nous avons rapporté les résultats observés avec divers substituants fixés en 16 sur l'acétate de pregnadiénolone. Le tableau V comprend les pouvoirs rotatoires, dans le chloroforme, des différents stéroïdes substitués en 16 par le N-hydroxyuréthane. Pour chaque composé, la différence de pouvoir rotatoire moléculaire ΔM_D entre le composé substitué en 16 et le dérivé correspondant non substitué en 16 est indiquée. Dans chaque cas, on observe un ΔM_D négatif, ce qui confirme donc, pour chacun, la conformation 16 α de la substitution.

Infra-rouge des dérivés substitués en 16 par le N-hydroxyuréthane.

Tous ces dérivés possèdent l'absorption du carbo-nyle du N-hydroxyuréthane entre 1705 et 1725 cm^{-1} . La bande N-OH est présente dans tous les composés entre 3200 et 3400 cm^{-1} ; elle disparaît dans les dérivés méthoxylés ou acétylés. Les produits de condensation acétylés donnent une absorption voisine de 1600 cm^{-1} due à la vibration C=O du N-acétate.

R.M.N. des dérivés substitués en 16 par le N-hydroxyuréthane

Les dérivés substitués en 16 par le N-hydroxyuréthane sont caractérisés en R.M.N. par la présence d'un triplet et d'un quartet due à l'éthyle de la substitution.

TABLEAU V

Composé	Formule	ρ	$t^{\circ}fC$	$[\alpha]_D^{25}$	M_D	ΔM_D
Acétoxy-3 β -pregnène-5 one-20	$C_{23}H_{34}O_3$		145 150°	+14°	+ 50°	
<u>3 a</u>	$C_{26}H_{39}O_6N$	56 %	155 156°	- 18°	- 83°	- 133°
Hydroxy-3 β -pregnène-5 one-20	$C_{21}H_{32}O_2$		188 194°	+ 24°	+ 76°	
<u>3 b</u>	$C_{24}H_{37}O_5N$	56 %	218°	- 10°	- 42°	- 118°
Acétoxy-3 α -5 β -pregnane dione-11,20	$C_{23}H_{34}O_4$		128 135°	+132°	+ 496°	
<u>15 a</u>	$C_{26}H_{39}O_7N$	75 %	182 183°	+172°	+ 344°	- 152°
Acétoxy-3 α -5 β -pregnane dione-11,20	$C_{23}H_{34}O_4$		127 128°	+ 89°	+ 333°	
<u>17</u>	$C_{26}H_{39}O_7N$	61 %	130 °	+ 47,5°	+227°	- 106°
Acétoxy-3 β -5 α -pregnène-9(11) one-20	$C_{23}H_{34}O_3$		130 132°	+ 76°	+ 272°	
<u>19</u>	$C_{26}H_{39}O_6N$	42 %	129 131°	+40,5°	+ 187°	- 85°
Pregnène-4 dione-3,20	$C_{21}H_{30}O_2$		118 133°	+ 201°	+ 632°	
<u>21 a</u>	$C_{24}H_{35}O_5N$	52 %	196 197°	+86,5°	+ 361°	- 271°
Acétoxy-21 pregnène-4 dione-3,20	$C_{23}H_{32}O_4$		155 162°	+183,7°	+ 692°	
<u>26</u>	$C_{26}H_{37}O_7N$	47 %	181 183°	+ 73°	+ 347°	- 345°

Composé	Formule	ϵ	$t^{\circ}fC$	$[\alpha]_D^{25}$	M_D	ΔM_D
Acétoxy-21 pregnène-4 trione-3, 11,20	$C_{23}H_{30}O_5$		176 184°	+209,3°	+809°	
<u>28 a</u>	$C_{26}H_{35}O_8N$	46 %	206°	+ 132°	+ 646°	- 163°
Acétoxy-21 pregnadiène-1,4 trione-3, 11,20	$C_{23}H_{28}O_5$				+ 605*	
<u>30</u>	$C_{26}H_{33}O_8N$	44 %	203 205°	+88,8°	+ 433°	- 172°
Acétoxy-21 hydroxy-11 (3 pregnène-4 dione-3,20	$C_{23}H_{32}O_5$		145 146°	+ 221°	+ 859°	
<u>35</u>	$C_{26}H_{37}O_8N$	29 %	140° dec.	+ 82,5°	+ 406°	- 453°
Acétoxy-21 pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20	$C_{23}H_{30}O_4$		159 161°	+ 129°**	+ 468°	
<u>38</u>	$C_{26}H_{35}O_7N$	21 %	174 177°	+64,5°	+ 305°	- 163°
Acétoxy-21 fluoro-9 pregnène-4 trione-3,11,20	$C_{23}H_{29}O_5F$		208 210°	+ 189°	+ 764°	
<u>44</u>	$C_{26}H_{34}O_8NF$	40 %	205 207°	+ 94,2°	+ 478°	- 286°

* Calculé à partir de l'acétoxy-21 pregnène-4 trione-3,11,20 + Δ valeur due à la double liaison en 2 : - 204°.

** Donné dans l'acétone.

Dans les spectres pris dans le chloroforme deutéré le glissement chimique du triplet est très proche de 76 Hz et celui du quartet de 252 Hz. Ces composés donnent, aux champs faibles, un signal correspondant au proton du N-OH dont le glissement chimique varie suivant la dilution.

Les composés méthoxylés sont caractérisés par un singulet à 223 Hz des protons du O-CH₃ et ceux acétylés par un pic méthyle du N-acétate à 130 Hz.

Dans le tableau VI, nous avons noté le glissement chimique des protons H₁₈, H₁₉ et la constante de couplage J_{H16-H17} des composés dont les spectres ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré.

TABLEAU VI

Composé	H ₁₈	H ₁₉	J _{H₁₆-H₁₇}
<u>15a</u>	36	70	8
<u>17</u>	36	62	8
<u>19</u>	34	57	8
<u>21a</u>	43	71	8
<u>26</u>	46	71	8
<u>28a</u>	43	83	8
<u>38</u>	42	79	8
<u>44</u>	45	89	8

Le glissement chimique des protons H₁₈ et la constante de couplage J_{H₁₆-H₁₇} confirment la stéréochimie α pour le N-hydroxyuréthane en 16.

Nous avons pu, en effet, comparer certains de ces composés avec leurs homologues non substitués en 16 (70). On peut noter ainsi (tableau VII) la très faible influence de la substitution en 16 sur le méthyle 18.

TABLEAU VII

Composé	H ₁₈	H ₁₉
Acétoxy-3 α 5 β -pregnane dione-11,20	35	70
<u>15a</u>	36	70
Acétoxy-3 β 5 α -pregnane dione-11,20	35	62
<u>17</u>	36	62
Pregnène-4 dione-3,20	41	72
<u>21a</u>	43	71
Acétoxy-21 pregnène-4 dione-3,20	43	72
<u>26</u>	46	71

On doit, de plus, signaler que tous ces résultats confirment que les méthyles 18 et 19 sont influencés par les différentes substitutions se trouvant sur le squelette du stéroïde, en particulier par les fonctions en 11 et en 21.

Par exemple, en comparant les composés 26 et 28a différents uniquement par une cétone en 11, on constate que cette cétone en 11 a un effet de blindage de 3 Hz pour le méthyle 18 et de déblindage de 12 Hz pour le méthyle 19 ; Ces résultats sont comparables avec ceux de SURCHER (70) qui donne dans ce cas un blindage de 2 Hz pour le méthyle 18 et un déblindage de 13 Hz pour le méthyle 19.

De même, en comparant les dérivés 26 et 38 différents par une double liaison en 9-11, on constate que la double liaison blinde le méthyle 18 de 4 Hz et déblinde le méthyle 19 de 8 Hz ; ces valeurs sont identiques à celles annoncée par ZURCHER (70).

On peut noter enfin, par comparaison des composés 21a et 26, que la fonction acétate en 21 a un effet de déblindage pour le méthyle 18 de 3 Hz.

Rendement de la réaction de condensation.

On peut tenter d'expliquer les rendements différents obtenus avec les divers stéroïdes $\triangle$ -16 dans la réaction de condensation.

Dans une publication récente, ABERNETHY et WALL (109) discutaient de la réactivité des stéroïdes $\triangle$ -16 substitués en 12. Ils en concluaient que certaines substitutions peuvent favoriser la forme hybride de résonance (voir chapitre I) et par suite la vitesse et le rendement de la réaction.

Pour déterminer la nature de l'effet des substituants sur la susceptibilité du système conjugué dans l'attaque du nucléophile, il est intéressant d'avoir une mesure de la densité électronique relative au C-16. On peut l'obtenir en observant le glissement chimique du proton en C-16 dans le spectre de R.M.N. des composés $\triangle$ -16.

Dans le cas où on observe un léger "shift" du proton en 16 vers les champs faibles, on peut en déduire une concentration électronique relativement faible dans cette région et par suite une vitesse d'addition 1,4 plus rapide et un meilleur rendement. On peut comparer le glissement chimique du proton H_{16} et le rendement obtenu pour certains composés 21 méthyle :

Composé	H_{16}	ρ
Acétoxy-3 α 5 β -pregnène-16 dione-11,20: <u>2</u>	406	75 %
Hydroxy-3 β 5 α -pregnène-16 dione-11,20: <u>16</u>	406	61 %
Acétoxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20: <u>1a</u>	403	56 %
Pregnadiène-4,16 dione-3,20: <u>20</u>	402	52 %

On constate donc que la sortie du proton H_{16} au champ plus faible correspond à un meilleur rendement. L'exception observée pour les composés 2 et 16 peut s'expliquer d'une part par la différence de conformation, puisque le composé 2 a les cycles A et B en position cis alors que dans le composé 16 ces cycles sont en trans, d'autre part parce que dans le cas de 16 nous avons opéré en même temps que la réaction d'addition une acétylation en 3 par l'acide acétique.

Ces résultats sont en accord avec ceux de ABERNETHY et HALL (109) puisque ces auteurs, en mesurant la vitesse d'addition du méthanol dans le cas de l'hydroxy-3 β 5 α -pregnène-16 dione-11,20 16 et de l'acétoxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1a, ont trouvé une constante de vitesse de $0,043 \text{ min}^{-1}$ pour le premier et de $0,0055 \text{ min}^{-1}$ pour le second.

Dans le cas des composés acétoxy-21, le problème est un peu plus complexe ; nous avons en effet obtenu pour ces dérivés des rendements inférieurs à ceux des stéroïdes méthyl-21. Il est probable que pour ces composés l'orientation de la cétone en 20 est différente ; on assiste d'ailleurs, comme nous l'avons vu, à un déblindage du méthyle 18 de 3 Hz ; la double liaison $C_{16}-C_{17}$ et le carbonyle C_{20} ne sont peut être plus coplanaires, ce qui gêne

alors l'obtention de la forme hybride de résonance et par suite la formation du centre positif en C₁₆.

Si on repère, en effet, la position du proton H₁₆ de l'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 27 on trouve 410 Hz, ce qui correspond à une très faible densité électronique en C₁₆, or le rendement observé n'est que de 46 % ; ceci ne peut s'expliquer que si on considère l'intervention du 21 acétate.

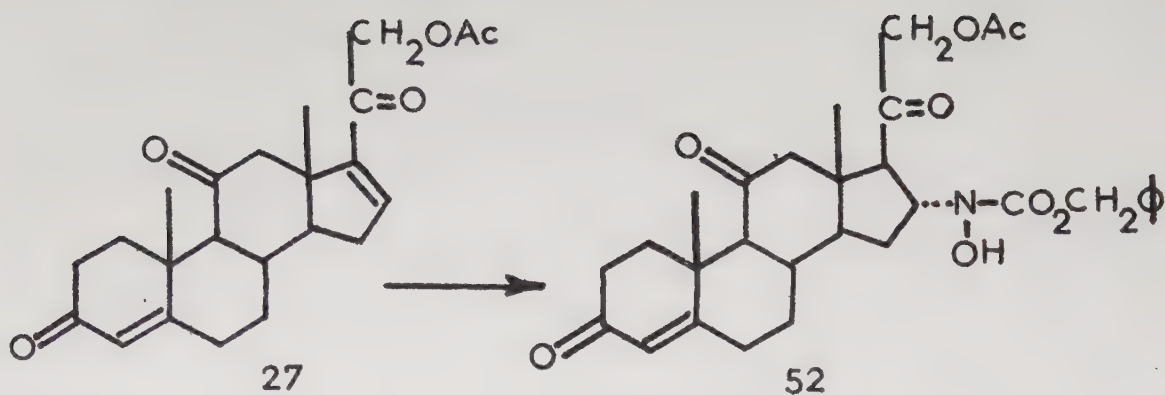
Il est donc certain que, suivant les substitutions se trouvant sur le squelette du stéroïde, la forme hybride de résonance favorable à l'addition 1-4 de MICHAEL est plus ou moins favorisée de sorte que la vitesse de la réaction et le rendement seront fonction de ces substitutions. Ceci explique les différents rendements obtenus, en particulier les très bons résultats des dérivés céto-11 méthyl-21.

ADDITION DE LA N-CARBOBENZYLOXY HYDROXYLAMINE

La N-carbobenzyloxy hydroxylamine s'étant fixée dans les mêmes conditions que le N-hydroxyuréthane sur la pregnadiénolone, nous avons opéré sa condensation sur des stéroïdes à structure élaborée. Nous avons choisi pour cela deux stéroïdes Δ -16 céto-20 proches, l'un de la cortisone, l'autre de la prednisone ; la préparation de ces stéroïdes Δ -16 a été effectuée selon les méthodes indiquées précédemment.

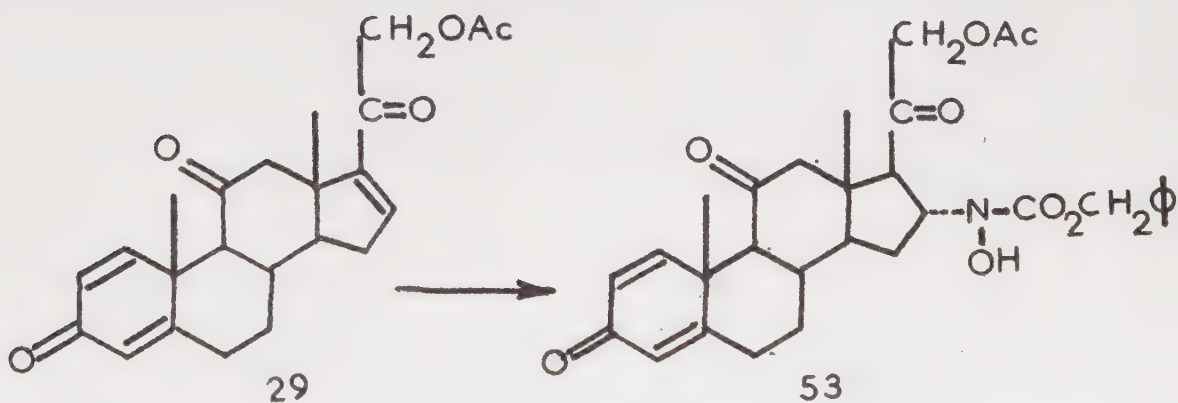
- Acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 27

La condensation de la N-carbobenzyloxy hydroxylamine sur ce stéroïde conduit à l'acétoxy-21 (N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 52.



- Acétoxy-21 pregnatriène-1,4,16 trione-3,11,20 29

Dans ce cas, nous obtenons l'acétoxy-21
 (N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α pregnadiène-1,4
 trione-3,11,20 53.



Pouvoir rotatoire.

Les pouvoirs rotatoires et les différences de
 pouvoir rotatoire molaire ΔM_D dues à la substitution en 16

sont donnés dans le tableau VIII. Comme pour le N-hydroxy-uréthane on observe un ΔM_D négatif, c'est à dire une conformation en α pour la substitution en 16.

TABLEAU VIII

Composé	Formule	ϵ	t° f	$[\alpha]_D^{25}$	M_D	ΔM_D
Acétoxy-3 (3) pregnène-5 one-20	$C_{23}H_{34}O_3$		145 150°	+ 14°	+ 50°	
<u>4.a</u>	$C_{31}H_{41}O_6N$	62 %	146 148°	- 16,2°	- 85°	- 135°
Acétoxy-21pregnène-4 trione-3,11,20	$C_{23}H_{30}O_5$		176 184°	- 209,3°	+ 809°	
<u>52</u>	$C_{31}H_{37}O_8N$	39 %	214 215°	+ 116,3°	+ 642°	- 167°
Acétoxy-21 pregnadiène-1,4 trione-3,11, 20	$C_{23}H_{28}O_5$				+ 605°	
<u>53</u>	$C_{31}H_{35}O_8N$	40 %	208 210°	+ 83,6°	+ 459°	- 146°

- Infra-rouge

Les spectres infra-rouge en phase solide, KBr, des composés substitués en 16 par le N-carbobenzyloxy hydroxylamine sont caractérisés par l'absorption entre 1720 et 1735 cm^{-1} du carbonyle de l'uréthane et une absorption du noyau benzénique monosubstitué à 1587 cm^{-1} .

La vibration N-OH voisine de 3380 cm^{-1} disparaît après acétylation ou méthylation pour donner dans le premier cas une absorption à 1800 cm^{-1} .

- R.M.N.

Les spectres de R.M.N. dans le chloroforme deutéré sont caractérisés par le pic méthylène en α du noyau aromatique à 309 Hz et par un singulet du phényle à 441 Hz.

ADDITION DE LA N-METHYL HYDROXYLAMINE

Etant donnés les résultats obtenus précédemment, nous avons pensé que les hydroxylamines simples devraient permettre d'obtenir des additions -1,4 sur les stéroïdes Δ -16 céto-20. Dans ce but, nous avons étudié la condensation de la N-méthyl hydroxylamine préparée sous forme de son chlorhydrate par la méthode de MAJERT et BECKMANN (110). Ce choix était dicté aussi par le fait qu'il n'était pas impossible, si le groupement sur le carbone 16 était moins encombrant, d'obtenir l'hydroxylation du carbone 17 par une méthode appropriée. Cette hypothèse s'est avérée inexacte puisque toutes les tentatives ont échoué.

- Conditions de fixation.

La condensation a été obtenue facilement en utilisant comme solvant organique le dioxanne et un catalyseur basique par exemple l'hydroxyde de potassium ; la N-méthyl hydroxylamine est utilisée alors sous forme de son chlorhydrate.

- Structure du composé de condensation.

L'étude du composé de condensation avec la pregnadiénolone 1b montre que la fixation sur le carbone 16 du stéroïde a lieu par l'atome d'azote. Le dérivé obtenu donne une coloration: bleu violette avec le chlorure ferrique en solution alcoolique et un diacétate par acétylation dans la pyridine avec l'anhydride acétique (schéma X). Le produit d'addition est donc l'hydroxy-3 β (N-méthyl N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 54a.

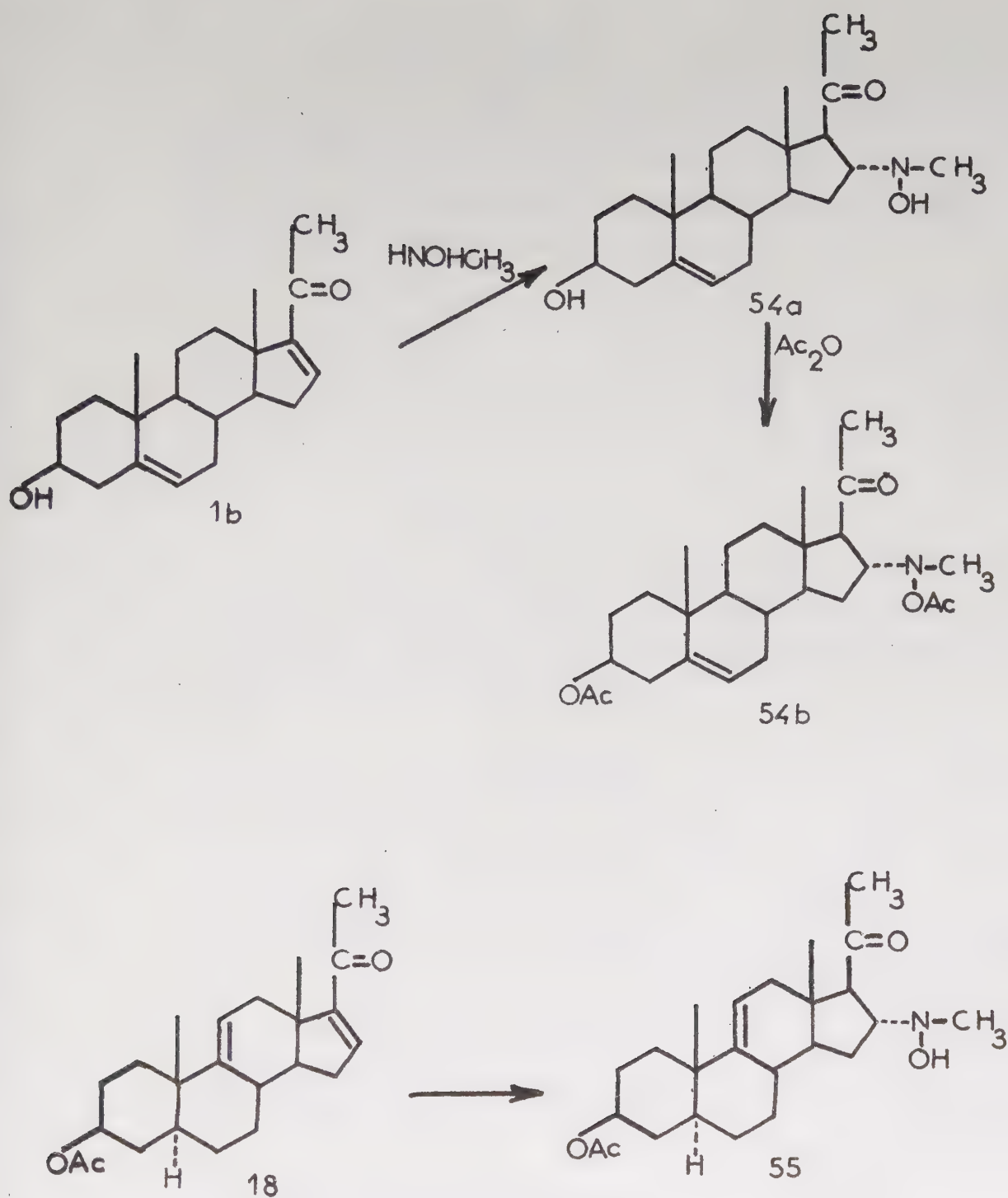


Schéma X.

Nous avons tenté d'obtenir le dérivé méthoxylé sur l'atome d'azote pour le comparer avec l'acétoxy-3 β (méthoxy méthyl amino)-16 α pregnène-5 one-20 obtenu par DREFAHL (50) ; mais la méthylation de la fonction N-OH n'a pu être réalisée ; le produit de condensation est trop instable et la réaction inverse de MICHAEL est prépondérante.

La N-méthyl hydroxylamine a été aussi condensée avec l'acétoxy-3 β 5 α -pregnadiène-9(11),16 one-20 18 pour conduire au composé acétoxy-3 β (N-méthyl N-hydroxyamino)-16 α 5 α -pregnène-9(11)one-20 . 55. (Schéma X).

- Pouvoir rotatoire

Les pouvoirs rotatoires et les différences de pouvoir rotatoire molaire sont rassemblés dans le tableau IX. On observe encore un ΔM_D négatif indiquant une stéréochimie α pour la substitution en 16.

T A B L E A U IX

Composé	Formule	ρ	t° f	$[\alpha]_D^{25}$	M_D	ΔM_D
Hydroxy-3 β pregnène-5 one-20	C ₂₁ H ₃₂ O ₂		188 194°	+ 24°	+ 76°	
<u>54 a</u>	C ₂₂ H ₃₅ O ₃ N	85 %	169 171°	- 8,3°	- 30°	-106°
Acétoxy-3 β 5 α -pregnène-9(11)one-20	C ₂₃ H ₃₄ O ₃		130 132°	+ 76°	+ 272°	
<u>55</u>	C ₂₄ H ₃₇ O ₄ N	39 %	152 155°	+ 50,5°	+ 204°	- 68°

- Infra-rouge

Les spectres I.R. en phase solide, KBr, sont caractérisés par la présence d'une absorption à 3448 cm^{-1} due à la vibration N-OH. Cette absorption disparaît dans le spectre du composé N-acétylé 54b qui présente une bande à 1770 cm^{-1} due au carbonyle du N-acétate.

- R.M.N.

Les spectres de R.M.N. dans le chloroforme deutéré donnent un signal méthyle à 153 Hz caractéristique du N-CH₃. Ce pic est déblindé à 159 Hz dans le produit N-acétylé 54b.

TABLERAU X

Composé	H ₁₈	H ₁₉	J _{H₁₆-H₁₇}
<u>54a</u>	39	60	8
<u>55</u>	34	57	8

Le glissement chimique des protons H₁₈ et H₁₉ et la constante de couplage H₁₆-H₁₇ sont analogues à ceux trouvés pour les composés d'addition du N-hydroxyuréthane.

CHAPITRE III

ADDITION DES XANTHOGENATES

Les xanthogénates se sont montrés d'excellents nucléophiles vis à vis des stéroïdes présentant une double liaison en 16,17 conjuguée avec une fonction cétone en 20.

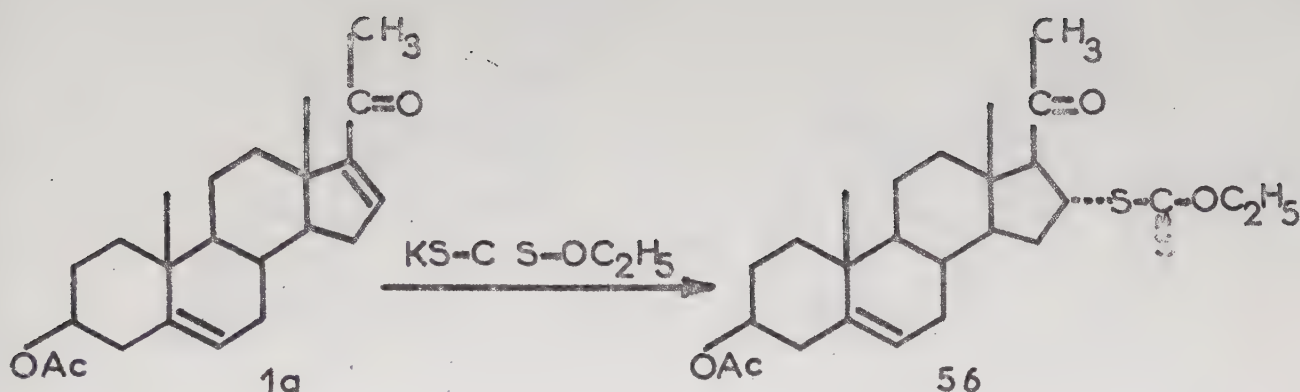
- Conditions de fixation

Les meilleures conditions pour réaliser la réaction de MICHAEL ont été déterminées en utilisant l'acide acétique comme solvant organique et l'acide chlorhydrique concentré comme catalyseur ; ce dernier doit être pris en quantité suffisante pour libérer le sel de potassium du nucléophile.

- Structure du composé d'addition

Comme dans toutes les additions de mercaptans que nous avons relevées (45 à 48, 54 et 111) la fixation a lieu par l'atome de soufre.

La réaction a été étudiée avec l'acétoxy-3 β pregna-diène-5,16 one-20 la et nous a permis d'obtenir un dithiocarbonate d'éthyle en position 16 ; le produit de condensation est donc l'acétoxy-3 β (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-5 one-20 56.



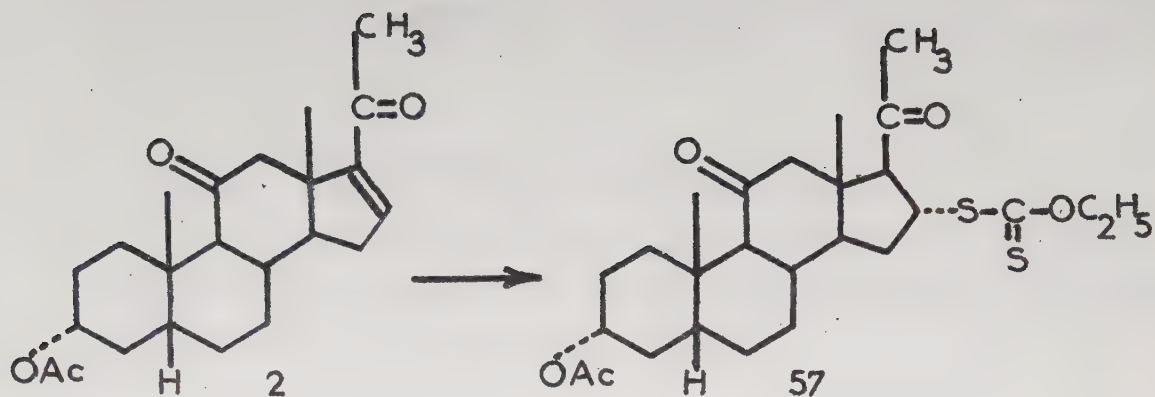
L'étude du pouvoir rotatoire fait apparaître une différence de pouvoir rotatoire molaire ΔM_D négatif et celle des spectres de R.M.N. confirme la position 16α pour la substitution ; nous donnerons ces résultats à la fin de ce chapitre.

Pour ces composés, nous nous sommes encore heurtés à des difficultés pour introduire un hydroxyle en 17 . Nous avons donc, comme dans le cas du N-hydroxyuréthane, préparé des dérivés substitués en 16 à structure cortisonique. Nous avons ainsi obtenu une série de stéroïdes substitués en 16 par un dithiocarbonate d'éthyle. Les meilleurs résultats pour leur préparation ont été obtenus en condensant le nucléophile sur le composé Δ -16 à structure élaborée. La préparation de ces derniers est celle déjà utilisée pour la fixation du N-hydroxyuréthane.

- Différents stéroïdes Δ -16 condensés avec un xanthogénate.

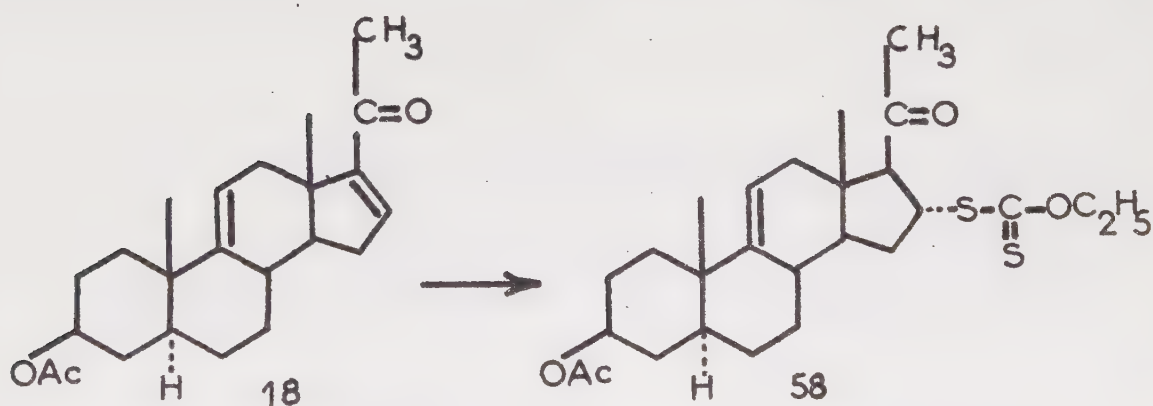
- Acétoxy- 3α 5 β -pregnène-16 dione-11,20 2

La réaction d'addition conduit à l'acétoxy- 3α (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α . 5 β -pregnane dione-11,20 57.



- Acétoxy-3 β 5 α -pregnadiène-9(11),16 one-20 18

On obtient l'acétoxy-3 β (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α 5 α -pregnène-9(11) one-20 58

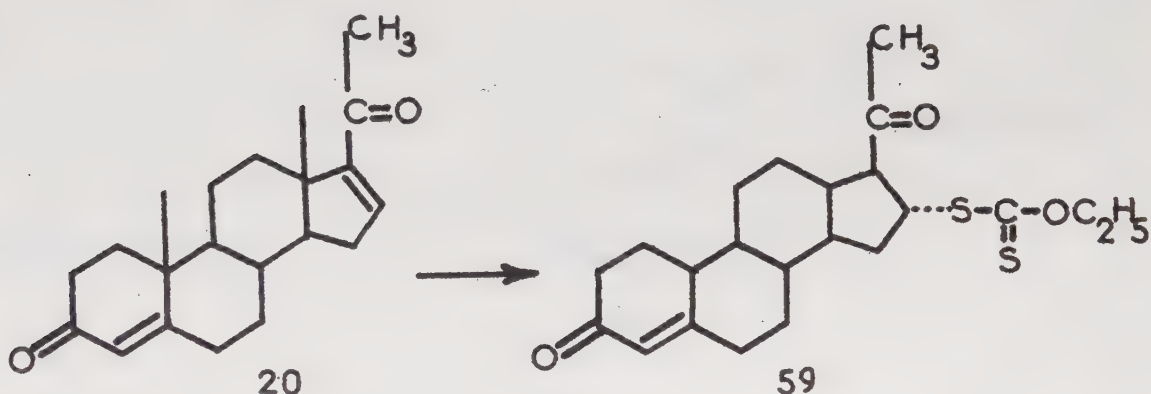


Nous avons ensuite préparé des stéroïdes, substitués en 16 par un dithiocarbonate d'éthyle, possédant

une cétone α, β éthylénique dans le noyau A, puis enfin le dérivé ayant la structure de la cortisone. Pour ces composés il n'est pas nécessaire de bloquer la fonction cétone en 3, l'addition de MICHAEL n'a lieu qu'en position 16.

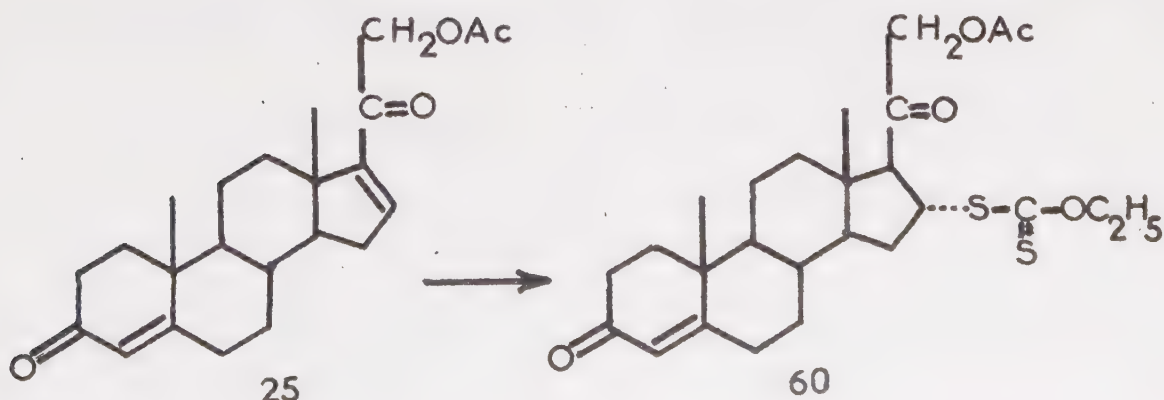
- Pregnadiène-4,16 dione-3,20 20

L'addition du xanthogénate de potassium sur ce stéroïde Δ -16 conduit à 1' (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-4 dione-3,20 59.



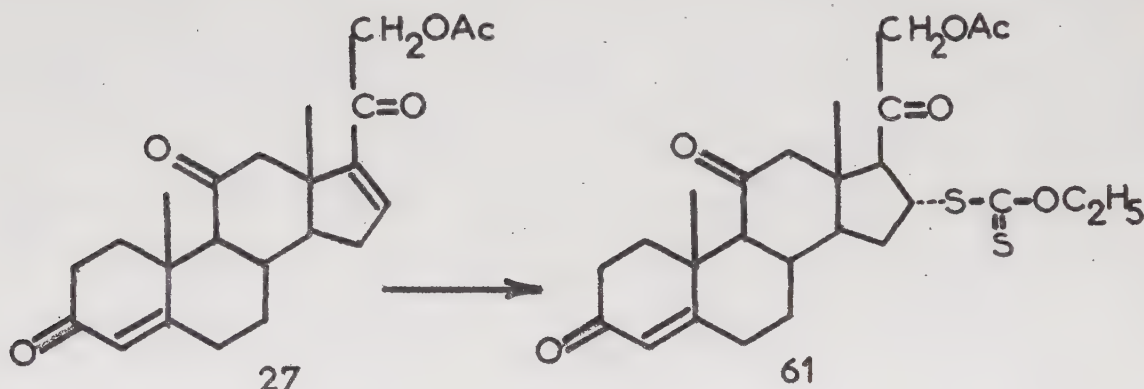
- Acétoxy-21 pregnadiène-4,16 dione-3,20 25

On obtient 1'acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-4 dione-3,20 60.



Acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 27

La condensation du xanthogénate avec la cortisone Δ -16 nous a permis d'obtenir le dérivé à structure cortisonique substitué en 16 par un dithiocarbonate d'éthyle, l'acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 61.



- Etude du pouvoir rotatoire.

Les résultats rassemblés dans le tableau XI permettent de constater une valeur négative pour la différence de pouvoir rotatoire moléculaire ΔM_D entre le composé substitué en 16 et celui non substitué. Ils confirment donc la position 16 α pour le dithiocarbonate d'éthyle.

- Etude Infra-rouge

Tous ces dérivés sont caractérisés en phase solide, KBr, par une très forte absorption entre 1053 et 1058 cm^{-1} de la double liaison $\text{C}=\text{S}$; ce résultat est attendu puisque la bande caractéristique $\text{C}=\text{S}$ des xanthogénates est située entre 1020 et 1070 cm^{-1} .

TABLEAU XI

Composé	Formule	ρ	t°f	$[\alpha]_D^{25}$	M _D	ΔM_D
Acétoxy-3 β pregnène-5 one-20	C ₂₃ H ₃₄ O ₃		145 150 ^a	+14°	+ 50°	
Acétoxy-3 β (éthoxy-thiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-5 one-20 : <u>56</u>	C ₂₆ H ₃₈ O ₄ S ₂	66%	120 122°	-79,9°	-382°	- 432°
Acétoxy-3 α 5 β -pregnane dione - 11,20	C ₂₃ H ₃₄ O ₄		128 135°	+ 132°	+ 496°	
Acétoxy-3 α (éthoxy-thiocarbonyl mercapto)-16 α 5 β -pregnane dione-11, 20 : <u>57</u>	C ₂₆ H ₃₈ O ₅ S ₂	70 %	149 151°	+ 32,3°	+ 160°	- 336°
Acétoxy-3 β 5 α -pregnène-9(11) one-20	C ₂₃ H ₃₄ O ₃		130 132°	+ 76°	+ 272°	
Acétoxy-3 β (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α 5 α -pregnène-9(11) one - 20 : <u>58</u>	C ₂₆ H ₃₈ O ₄ S ₂	35 %	113 116°	- 15,6°	- 75°	- 347°
Pregnène-4 dione-3,20	C ₂₁ H ₃₀ O ₂		118 133°	+ 201°	+ 632°	
(Ethoxythiocarbonyl mercapto)- 16 α pregnène-4 dione -3,20 : <u>59</u>	C ₂₄ H ₃₄ O ₃ S ₂	44 %	119 121°	+ 41°	+ 180°	- 452°
Acétoxy-21 pregnène - 4 dione - 3,20	C ₂₃ H ₃₂ O ₄		155 162°	-185,7°	+ 692°	
Acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène - 4 dione-3,20 : <u>60</u>	C ₂₆ H ₃₆ O ₅ S ₂	36 %	125 128°	- 7,3°	- 36°	- 728°
Acétoxy-21 pregnène-4 trione - 3,11,20	C ₂₃ H ₃₀ O ₅		176 184°	+ 209,3°	+ 809°	
Acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto) - 16 α pregnène-4 trione-3,11,20 : <u>61</u>	C ₂₆ H ₃₄ O ₆ S ₂	55 %	145°	+ 77,4°	+ 292°	- 417°

- Etude U.V.

L'étude en ultra violet des composés 59 et 61 a été faite dans l'acétonitrile. Le spectre de ces dérivés résulte de l'absorption des deux chromophores cétone conjuguée et dithiocarbonate. Dans les deux cas, la contribution du second est importante. On observe l'absorption de la cétone éthylénique entre 227 et 235 nm et celle du dithiocarbonate entre 280 et 285 nm.

- Etude de R.M.N.

Les composés substitués en 16 par l'éthyl dithiocarbonate sont identifiés en R.M.N. par la présence du triplet à 85 Hz et du quartet à 279 Hz de l'éthyle.

Le glissement chimique des protons des groupes méthyles en C₁₈ et C₁₉ et la constante de couplage $J_{H_{16}-H_{17}}$ donnés dans le tableau XII sont absolument comparables avec les résultats trouvés pour le N-hydroxyuréthane. Ils sont donc en faveur d'une position α pour la substitution en 16.

TABLEAU XII

Composé	H_{18}	H_{19}	$J_{H_{16} - H_{17}}$
Acétoxy-3 β (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-5 one-20 : <u>56</u>	42	61	9 cps
Acétoxy-3 α (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α -5 β -pregnène dione-11,20 : <u>57</u>	37	59	9 cps
Acétoxy-3 β (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α 5 α -pregnène-9(11) one-20 : <u>58</u>	36	57	9 cps
(Éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-4 dione-3 20 : <u>59</u>	44	72	9 cps
Acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène -4 dione-3,20 : <u>60</u>	47	71	9 cps
Acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène -4 trione-3,11,20 : <u>61</u>	44	84	9 cps

CONCLUSION

Nous avons préparé des composés substitués en 16 dans une large série de dérivés du pregnane. Si l'emploi du N-hydroxyuréthane n'a pas permis l'obtention de stéroïdes substitués en 16 par la fonction aminoxy, sa fixation par l'intermédiaire de l'atome d'azote nous a conduits à des composés hydroxylés permettant des variations fonctionnelles par O-substitution.

Les condensations de la N-carbobenzyloxy hydroxylamine et de la N-méthyl hydroxylamine ont donné des résultats comparables et ont permis, en outre, d'apporter une preuve certaine de la substitution sur l'azote.

L'addition du xanthogénate et l'obtention d'une série de stéroïdes substitués en 16 par un dithiocarbonate ont conduit à des dérivés soufrés d'un type nouveau.

Cependant, dans aucun des cas, nous ne sommes parvenus à introduire un hydroxyle en 17 ; nous nous sommes alors attachés à obtenir les substitutions sur des squelettes stéroïdes très élaborés. Mais contrairement à ce qu'ont

supposé certains auteurs, la substitution en 16 α n'a pas la même valeur que la présence d'un hydroxyle en 17 quant aux propriétés pharmacologiques du stéroïde , tout au moins pour les stéroïdes préparés au cours de ce travail * ; ces composés ne possèdent aucune activité anti-inflammatoire notable après administration chez l'animal par voie orale.

* Nous remercions très sincèrement Monsieur DUMONT, Chef de la Division Biologie du Département des Recherches des Laboratoires DIAMANT, d'avoir eu l'amabilité de soumettre nos différents stéroïdes aux essais d'activité anti-inflammatoire indiqués dans la série des corticoïdes.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies sur colonne sont réalisées sur gel de silice dans un rapport de masses absorbant/absorbé = 100. Les réactions sont suivies en chromatographie sur couche mince (CCM) qui sont réalisées sur support Kieselgel G de Merck (0,2 mm).

Les points de fusion sont pris au tube capillaire sans correction avec un appareil TOTTOLI.

Les spectres I.R., en pastille de KBr, sont enregistrés sur un spectrographe Beckman I.R. 4 ; les maximums d'absorption sont donnés en cm^{-1} .

Les spectres de R.M.N. sont enregistrés sur Varian A 60, fréquence 60 MHz, en solution dans CDCl_3 (sauf indication contraire) avec le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en Hz.

Les spectres U.V. sont enregistrés en solution dans l'acétonitrile sur un CARY 15 dans le service de spectrographie des Laboratoires DIAMANT (Paris) ; les maximums d'absorption sont donnés en nanomètres (nm).

Les déterminations microanalytiques sont effectuées par les Laboratoires DIAMANT (Paris) et par les services de Microanalyse du C.N.R.S. à l'E.N.S.C.M.

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à 25°C avec un tube de 0,2 dm pour la raie jaune du sodium (589 nm), en solution dans CHCl_3 à l'aide d'un micropolarimètre Beckman.

Nous remercions ces différents services pour leur aide précieuse.

Le N-hydroxyuréthane est préparé selon la méthode de JONES (83) revue par MAJOR (84).

Hydroxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 : β b

On agite pendant 3 heures à 60°C le mélange de 5 g d'hydroxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 β b, de 5 ml de N-hydroxyuréthane et de 2 g d'hydroxyde de potassium dans 25 ml de tétrahydrofuranne. On verse cette solution sur de la glace et on essore le précipité formé qu'on lave à l'eau et qu'on sèche à l'air. On purifie ce composé par chromatographie (support : gel de silice, éluants : mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle) et on obtient 2,25 g d'hydroxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 β b sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 211-213°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Rendement : 34 %

$$[\alpha]_D^{25} = -10^\circ (C=1)$$

Analyse : $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}$

Calc. %	C : 68,70	H : 8,89	N : 3,34
Tr.	68,18	8,92	3,22

Spectre I.R.

C=O (20) : 1681

C=O (uréthane) : 1709

OH (3) : 3250

N-OH : 3401

Spectre de R.M.N.

CH₃¹⁸ : 40 ; CH₃¹⁹ : 61 ; C₂H₅ : triplet à 77, quadruplet à 225 ; CH₃²¹ : 132 ; H₆ : 323.

En utilisant dans cette réaction 4 ml de solution aqueuse d'hydroxide de benzyl triméthylammonium à 40 % à la place de l'hydroxyde de potassium, on obtient 1,8 g de composé identique à celui décrit ci-dessus (rendement : 28 %).

Acétoxy-3 (3 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 : 3a

Méthode 1

On abandonne pendant 48 heures à froid la solution de 5,2 g d'acétoxy-3 (3 pregnadiène-5,16 one-20 1a, de 5 ml de N-hydroxyuréthane et de 1 ml d'acide chlorhydrique concentré (d = 1,18) dans 60 ml d'acide acétique pur cristallisable. On verse cette solution sur 100 g de glace et on essore le précipité formé qu'on lave à l'eau et sèche à l'air. On purifie ce composé par chromatographie (support : gel de silice éluants : mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle) et on obtient 3,75 g d'acétoxy-3 (3 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3a sous forme de cristaux blancs.

Points de fusion : 155 - 156°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Rendement : 56 %

$$[\alpha]_D^{25} = -18^{\circ} \quad (C=1)$$

Analyse : C₂₆H₃₉O₆N

Calc. %	C : 67,65	H : 8,52	N : 3,03
Tr.	67,35	8,76	3,04

Spectre I.R.

C=O (20) : 1681 C=O (uréthane) : 1717
C=O (acétate en 3) : 1739 N-OH : 3390

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 41 ; CH₃19 : 61 ; C₂H₅ : triplet à 76,
quadruplet à 250 ; CH₃ (acétate en 3) : 122 ; CH₃21 : 129 ;
H₆ : 323.

Méthode 2

On abandonne pendant 48 heures à froid la solution de 5 g d'hydroxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1b, de 5 ml de N-hydroxyuréthane et de 2 ml d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18) dans 200 ml d'acide acétique pur cristallisable. On verse la solution sur 200 g de glace et on extrait deux fois par l'acétate d'éthyle. Après avoir lavé la phase organique par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et par l'eau, on sèche sur sulfate de sodium les extraits réunis, on concentre et on obtient un résidu brun qu'on purifie par chromatographie (support : gel de silice, éluants : mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle). On recristallise le produit purifié dans un mélange d'acétone et d'hexane et on obtient 3,4 g d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3a sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 155 - 156°C.

Rendement : 47 %.

$[\alpha]_D^{25} = -17,5^\circ$ (C=1)

Analyse : C₂₆H₃₉O₆N

Calc. %	C : 67,65	H : 8,52	N : 3,03
Tr.	67,70	8,49	2,74

Ce produit est identique à celui décrit précédemment.

Acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-acétoxyamino)-16 α pregnène-5
one-20 3c

A une solution de 210 mg d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy-N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3a dans 5 ml de pyridine anhydre, on ajoute 2,5 ml d'anhydride acétique. Après avoir laissé 24 heures à la température ambiante, on décompose dans un excès d'eau et de glace. On extrait à l'acétate d'éthyle puis on lave les extraits avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5 %, une solution saturée de bicarbonate de sodium et de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous vide; on obtient 204 mg d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxyN-acétoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3c sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 113 - 114°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Rendement : 88 %

$$[\alpha]_D^{25} = -17^{\circ} \quad (C=0,66)$$

Analyse : C₂₈H₄₁O₇N

Calc. %	C : 66,67	H : 8,21	N : 2,78
Tr.	66,52	8,09	2,67

Spectre I.R.

C=O (20) : 1695	C=O (uréthane) : 1717
C=O (acétate en 3) : 1739	C=O (N-acétate) : 1800.

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 40 ; CH₃19 : 61 ; C₂H₅ : triplet à 76, quadruplet à 252 ; CH₃ (acétate en 3) : 122 ; CH₃21 : 129 ; CH₃ (N-acétate) : 130 ; H₆ : 323.

Acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-méthoxyamino)-16 α pregnène-5
one-20 3d

- 1 - La solution de 100 mg d'acétoxy-3 β (N-carbétoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3a, 1 ml d'iodure de méthyle dans 20 ml d'acétone est chauffée à 80°C durant 3 heures en présence de carbonate de potassium. La solution est filtrée, concentrée et le résidu, décomposé sur 100 g de glace, est extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle ; la phase organique est lavée 3 fois avec une solution aqueuse de thio-sulfate de sodium et 3 fois à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium. Après une filtration sur gel de silice et une recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane on obtient 91 mg d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-méthoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3d sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 123°C.

Rendement : 88 %

$$[\alpha]_D^{25} = - 26^\circ \quad (c=1)$$

Analyse : $C_{27}H_{41}O_6N$

Calc. ,	C : 68,18	H : 8,69	N : 2,95
Tr.	67,98	8,82	2,98

Spectre I.R.

C=O (20) : 1709 C=O (uréthane) : 1727

C=O (acétate en 3) : 1739.

Spectre de R.M.N.

CH_3 18 : 41 ; CH_3 19 : 61 ; C_2H_5 : triplet à 78, quadruplet à 253 ; CH_3 (acétate en 3) : 122 ; CH_3 21 : 130 ; OCH_3 : 223 ; H_6 : 323.

Le N-méthoxyuréthane est préparé selon la méthode de COPE (89).

- 2 - On abandonne 48 heures à froid la solution de 100 mg d'acétoxy-3 (3 pregnadiène-5,16 one-20 1a, 0,1 ml de N-méthoxyuréthane et de 0,02 ml d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18) dans 5 ml d'acide acétique pur cristallisable. On verse la solution dans 100 g de glace. On essore le précipité formé, on le lave à l'eau et on le sèche à l'air. On le dissout dans 50 ml du mélange benzène-acétate d'éthyle (9-1) et on filtre sur gel de silice. Après une recristallisation dans le mélange d'acétone et d'hexane on obtient 64 mg d'acétoxy-3 (3 (N-carbéthoxy N-méthoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3d sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 121 - 123°C.

rendement : 48 %

Ce produit est identique à celui décrit précédemment.

Hydroxy-3 (3 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 : 3b

- 1 - On abandonne pendant 48 heures à froid la solution de 5 g d'hydroxy-3 (3 pregnadiène-5,16 one-20 1b, de 5 ml de N-hydroxyuréthane et de 2 ml d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18) dans 200 ml d'acide acétique pur cristallisable. On verse cette solution sur 200 g de glace et on extrait deux fois par l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et par l'eau puis on sèche les extraits réunis sur sulfate de sodium, on concentre et on obtient un résidu brun qu'on dissout dans la solution de 12,5 ml d'acide perchlorique à 65 - 70 % dans 500 ml de méthanol. On abandonne la solution obtenue, sous CO₂, pendant 24 heures à la température ambiante puis on l'ajoute lentement à une solution aqueuse glacée saturée de bicarbonate de sodium. On extrait deux fois par le dichlorométhane ; on lave les extraits à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium, on concentre et on obtient 3,75 g d'hydroxy-3 (3 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3b sous forme de cristaux blancs.

recristallisation dans l'acétone.

Point de fusion : 218°C

Rendement : 56 %

$$[\alpha]_D^{25} = -10^\circ (c=1)$$

Analyse : C₂₄H₃₇O₅N

Calc. % C : 68,70 H : 8,89

Tr. 68,98 8,78

Ce composé est le même que celui décrit dans la préparation par catalyse basique.

- 2 - 100 mg d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3a sont dissous dans 10 ml d'un mélange de 39 parties de méthanol et 1 partie d'acide perchlorique commercial à 65 %. On purge le ballon avec du CO₂ et on laisse à la température ambiante pendant 24 heures. La réaction est suivie en C.C.N. Le mélange réactionnel est versé sur de la glace avec du bicarbonate de sodium et le composé est extrait au dichlorométhane. Ce dernier est lavé avec du bicarbonate de sodium en solution saturée jusqu'à neutralité, à l'eau, séché sur sulfate de sodium et évaporé sous vide. Le résidu est recristallisé dans un mélange d'acétone et d'hexane. On obtient ainsi 79 mg d'hydroxy 3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3b sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 219 - 220°C.

Rendement : 87 %.

$$[\alpha]_D^{25} = -10^\circ (c=1)$$

Ce composé est identique au précédent et à celui décrit dans la préparation par catalyse basique.

Le N-carbobenzyloxy hydroxylamine est préparé selon la méthode utilisée pour le N-hydroxyuréthane (84).

Acétoxy-3 (3 (N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α
pregnène-5 one-20 : 4a

En suivant le mode opératoire décrit pour la condensation du N-hydroxyuréthane avec l'acétoxy-3 (3 pregnadiène-5,16 one-20 1a dans l'acide acétique (voir méthode 1) mais en utilisant 1 g du même stéroïde et 500 mg de N-carbobenzyloxy hydroxylamine on obtient 0,920 g d'acétoxy-3 (N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 4a sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 146-148°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Rendement : 62 %

$$[\alpha]_D^{25} = -16,2 \quad (c=1)$$

Analyse : C₃₁H₄₁O₆N

Calc. %	C : 71,10	H : 7,89
Tr.	71,03	8,13

Spectre I.R.

C=O (20) : 1695 C=O (uréthane) : 1724
 C=O (acétate en 3) : 1739 cm⁻¹ ; N-OH : 3333
 ϕ : 1587

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 40 ; CH₃19 : 61 ; CH₃21 : 126 ;
 CH₃ (acétate en 3) : 122 ; H₆ : 323 ; CH₂ (ϕ) :
 309 ; ϕ : 441.

Acétoxy-3 β (N-carbobenzyloxy- N-méthoxyamino)-16 α

pregnène-5 one-20 : 4b

En suivant le mode opératoire pour la méthylation de l'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3a mais en utilisant 0,920 g d'acétoxy-3 β (N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 4a et 5 ml d'iode de méthyle, on obtient 0,796 g d'acétoxy-3 β (N-carbobenzyloxy N-méthoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 4b sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 94-96°C, après recristallisation dans un mélange d'éther et d'hexane.

Rendement : 85 %.

$$[\alpha]_D^{25} = -14,6^\circ \quad (c=0,5)$$

Analyse : $C_{32}H_{43}O_6N$

Calc. %	C : 71,48	H : 8,06
Tr.	71,48	8,09

Spectre I.R.

C=O (20) : 1709 C=O (uréthane) : 1732

C=O (acétate en 3) : 1739 ; ϕ : 1587

Spectre de R.M.N.

CH_3 18 : 40 ; CH_3 19 : 61 ; CH_3 21 : 128 ; CH_3 (acétate en 3) : 122 ; H_6 : 323 ; CH_2 (ϕ) : 312 ; ϕ : 442 ; OCH_3 :224.

Acétoxy-3 β (N-méthoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 : 5

A une solution de 620 mg d'acétoxy-3 β (N-carbobenzyloxy N-méthoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 4b dans 10 ml de méthanol, on additionne 100 mg de Pd/C 5 %. On fait passer un courant d'hydrogène dans la solution jusqu'à ce que cesse

le dégagement de gaz carbonique mis en évidence par une solution d'hydroxyde de baryum. La solution est filtrée sur celloet et le filtre est lavé au méthanol. Le méthanol est évaporé sous pression réduite et le solide obtenu, recristallisé dans un mélange d'acétone et d'hexane, donne 354 mg d'acétoxy-3 β (N-méthoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 5 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 146 - 148°C.

Rendement : 76 %.

$$[\alpha]_D^{25} = -7,5^\circ (c=0,5)$$

Analyse : C₂₄H₃₇O₄N

Calc. %	C : 71,43	H : 9,24	N : 3,47
Tr.	71,68	9,43	3,58

Spectre I.R.

C=O (20) : 1706 C=O (acétate en 3) : 1730
N-H : 3268

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 41 ; CH₃19 : 61 ; CH₃21 : 130 ;
CH₃ (acétate en 3) : 122 ; H₆ : 323 ; OCH₃ : 209.

Acétoxy-3 β (méthoxy-1 phényl-3 thiouréido)-16 α

pregnène-5 one-20 : 6

Selon la méthode décrite par DREFAHL et PONSOLD (50) 100 mg d'acétoxy-3 β (N-méthoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 5 conduisent à 96 mg d'acétoxy-3 β (méthoxy-1 phényl-3 thiouréido)-16 α pregnène-5 one-20 6 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 160-162°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Rendement : 72 %.

$$[\alpha]_D^{25} = - 27,4^\circ \quad (c=0,2)$$

Analyse : $C_{31}H_{42}O_4N_2S$

Calc. %	C : 69,12	H : 7,86	N : 5,20
Tr.	69,17	8,13	4,99

Spectre I.R.

C=O (20) : 1717	C=O (acétate en 3) : 1731
N-H : 3360	Ø : 1600

Spectre de R.M.N.

CH_3^{18} : 45 ; CH_3^{19} : 62 ; CH_3^{21} : 136 ;
 CH_3 (acétate en 3) : 122 ; H_6 : 323 ; OCH_3 : 230 ; Ø :
multiplet à 443.

Chlorhydrate d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-diméthylamino
propoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 : 7

La solution de 500 mg d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3a, 500 mg de chlorhydrate de diméthylamino-3 chloro-1 propane dans 50 ml d'acétone, est chauffée à 80°C durant 7 heures en présence de carbonate de potassium. La solution est ensuite filtrée, concentrée et le résidu décomposé sur 100 g de glace. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et dissous dans 50 ml de dichlorométhane. La solution est séchée sur carbonate de potassium. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est dissous dans 10 ml d'acétone ; on ajoute alors, à froid, 1 ml d'éther chlorhydrique. Après évaporation sous pression réduite, on obtient une poudre blanche qui est lavée à l'éther puis séchée. Après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'hexane on obtient 465 mg de chlorhydrate d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-diméthylamino propoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 7 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 141 - 147°C.

Rendement : 74 %.

$$[\alpha]_D^{25} = - 7,7^\circ (c=1)$$

Analyse : $C_{31}H_{51}O_6N_2Cl$

Calc. %	C : 63,84	H : 8,82	Cl : 6,08
Tr.	63,71	8,88	5,93

Spectre I.R.

C=O (20) : 1695 C=O (uréthane) et C=O
(acétate en 3) : 1720.

Spectre de R.M.N.

CH_3 18 : 40 ; CH_3 19 : 61 ; CH_3 21 : 130 ; CH_3 (acé-
tate en 3) : 122 ; C_2H_5 : triplet à 78, quadruplet à 251 ;
 H_6 : 323 ; N- CH_3 : 171 ; N- CH_2 : 238.

Acétoxy-3 α (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α 5 β -pregnane
dione-11,20 : 15a.

On abandonne pendant 48 heures à froid la solution de 5 g d'acétoxy-3 α 5 β -pregnène-16 dione-11,20 2, de 5 ml de N-hydroxyuréthane et de 1 ml d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18) dans 50 ml d'acide acétique pur cristallisable. On verse la solution sur 100 g de glace et on essore le précipité formé qu'on lave à l'eau et qu'on sèche à l'air. On recristallise le composé dans un mélange d'acétone et d'hexane et on obtient 4,8 g d'acétoxy-3 α (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α 5 β -pregnane dione-11,20 15a sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 182-183°C.

Rendement : 75 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 72^\circ (c=1)$$

Analyse : $C_{26}H_{39}O_7N$

Calc. %	C : 65,38	H : 8,23	N : 2,93
Tr.	65,56	8,18	2,91

Spectre I.R.

C=O (20) : 1706 ; C=O (11) : 1712
 C=O (uréthane) : 1718
 C=O (acétate en 3) : 1730 ; N-OH : 3425

Spectre de R.M.N.

CH_3^{18} : 36 ; CH_3^{19} : 70 ; CH_3 (acétate en 3) : 121 ;
 CH_3^{21} : 127 ; C_2H_5 : triplet à 77, quadruplet à 251.

Acétoxy-3 α (N-carbéthoxy N-acétoxyamino)-16 α 5 β -pregnane
dione-11,20 : 15b

L'acétylation de 2 g d'acétoxy-3 α (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α 5 β -pregnane dione-11,20 dans la pyridine par l'anhydride acétique conduit, après isolement du produit par la méthode habituelle, à 1,85 g d'acétoxy-3 α (N-carbéthoxy N-acétoxyamino)-16 α 5 β -pregnane dione-11,20 15b sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 164 - 165°C

Rendement : 85 %

Spectre I.R.

C=O (20) : 1709 ; C=O (11) : 1724
 C=O (uréthane) : 1730 ; C=O (acétate en 3) :
 1742 ; C=O (N-acétate) : 1800.

Spectre de R.M.N.

CH_3^{18} : 34 ; CH_3^{19} : 69 ; CH_3 (acétate en 3) : 122 ;
 CH_3^{21} : 127 ; CH_3 (N-acétate) : 131 ; C_2H_5 : triplet
 à 77 ; quadruplet à 252.

Acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α 5 α -pregna-
ne dione-11,20 : 17

En suivant le mode opératoire décrit dans la condensation du N-hydroxyuréthane avec l'hydroxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1b dans l'acide acétique pour donner l'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 3a (voir méthode 2) mais en utilisant 0,8 g d'hydroxy-3 β 5 α -pregnène-16 dione-11,20 16, on obtient 0,7 g d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α 5 α -pregnane dione-11,20 17 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 130°C, après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'hexane.

Rendement : 61 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 47,5^\circ (c=0,77)$$

Analyse : C₂₆H₃₉O₇N

Calc. %	C : 65,38	H : 8,23	N : 2,93
Tr.	65,55	8,40	2,95

Spectre I.R.

C=O (20) : 1689 ; C=O (11) : 1709
C=O (uréthane) : 1718 ; C=O (acétate en 3) :
1730 ; N-OH : 3279.

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 36 ; CH₃19 : 62 ; CH₃ (acétate en 3) : 121 ;
CH₃21 : 128 ; C₂H₅ : triplet à 77, quadruplet à 251.

Acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α 5 α -pregnène-

9 (11) one-20 : 19

En suivant le mode opératoire décrit dans la condensation du N-hydroxyuréthane avec l'acétoxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1a (voir méthode 1), mais en utilisant 2 g d'acétoxy-3 β 5 α -pregnadiène-9 (11),16 dne-20 18, on obtient 1,1 g d'acétoxy-3 β (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α 5 α pregnène-9(11) one-20 19 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 129 - 131°C, après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'hexane.

Rendement : 42 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 40,5^\circ (c=1)$$

Analyse : C₂₆H₃₉O₆N

Calc. %	C : 67,65	H : 8,52	N : 3,03
Tr.	67,75	8,45	2,94

Spectre I.R.

C=O (20) : 1712 ; C=O (uréthane) : 1724
C=O (acétate en 3) : 1739 ; N-OH : 3378.

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 34 ; CH₃19 : 57 ; CH₃ (acétate en 3) : 121 ;
CH₃21 : 128 ; H₁₁ : 317 ; C₂H₅ : triplet à 76 ;
quadruplet à 250.

(N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 dione-3,20 21a

En suivant le même mode opératoire (voir méthode 1), mais en utilisant 1 g de pregnadiène-4,16 dione-3,20 20 on obtient 0,7 g de (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène 4 dione-3,20 21a sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 196 - 197°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Rendement : 52 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 86,5^\circ \quad (c=1)$$

Analyse : $C_{24}H_{35}O_5N$

Calc. %	C : 69,03	H : 8,45	N : 3,35
Tr.	68,91	8,37	3,38

Spectre I.R.

C=C (Δ^4) : 1610 ; C=O (3) : 1650
 C=O (20) : 1705 ; C=O (uréthane) : 1715
 N-OH : 3240

Spectre de R.M.N.

CH_3^{18} : 43 ; CH_3^{19} : 71 ; CH_3^{21} : 129 ; H_4 : 345 ;
 C_2H_5 : triplet à 77, quadruplet à 250.

(N-carbéthoxy N-méthoxyamino)-16 α pregnène-4 dione-3,20 :

21b

La méthylation de 1,5 de (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 dione-3,20 21a par l'iodure de méthyle dans l'acétone selon une méthode précédemment décrite conduit à 1,23 g de (N-carbéthoxy N-méthoxyamino)-16 α pregnène-4 dione-3,20 21b sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 113 - 114°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Rendement : 80 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 88,9^\circ \quad (c=0,5)$$

Analyse : $C_{25}H_{37}O_5N$

Calc. %	C : 69,57	H : 8,64	N : 3,25
Tr.	69,68	8,76	3,28

Spectre I.R.

$C=C$ (Δ^4) : 1618 ; $C=O$ (3) : 1684
 $C=O$ (20) et $C=O$ (uréthane) : 1724

Spectre de R.M.N.

CH_3 18 : 43 ; CH_3 19 : 71 ; CH_3 21 : 130 ; H_4 : 344 ;
 C_2H_5 : triplet à 78, quadruplet à 253 ; OCH_3 : 223

Spectre U.V.

λ_{max} = 236 nm ; ϵ = 17360

Acétoxy-21 pregnadiène-4,16 dione-3,20 : 25

Selon la méthode décrite par BERNSTEIN (97), la déshydratation en 17 par le chlorure de thionyle dans la pyridine de l'acétoxy-21 hydroxy-17 diéthylène céta-3,20 pregnène-5 23b, obtenu par céta-3,20 puis acétylation en 21 du dihydroxy-17,21 pregnène-4 dione-3,20 22 selon le même auteur (96), conduit, après libération des cétones en 3,20 par l'acide sulfurique 8 % et acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine, à l'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 dione-3,20 25 purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle).

Rendement total : 35 %.

Point de fusion : 148 - 150°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther.

Littérature (97) : F = 153 - 154°C.

Acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4
dione-3,20 26

En suivant le même mode opératoire (voir méthode 1) pour la condensation du N-hydroxyuréthane, mais en utilisant 1,5 g d'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 dione-3,20 25, on obtient 0,9 g d'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 dione-3,20 26 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 181 - 183°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane puis de dichlorométhane et d'hexane.

Rendement : 47 %

$$[\alpha]_D^{25} = + 73^\circ (c=1)$$

Analyse : C₂₆H₃₇O₇N

Calc. %	C : 65,66	H : 7,84	N : 2,95
Tr.	65,56	7,85	2,96

Spectre I.R.

C=C (Δ^4) : 1613 ; C=O (3) : 1650
C=O (20) : 1701 ; C=O (uréthane) : 1724
C=O (acétate en 21) : 1761 ; N-OH : 3247

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 46 ; CH₃19 : 71 ; CH₃ (acétate en 21) : 129 ;
CH₂21 : quartet à 279 ; H₄ : 344 ; C₂H₅ : triplet à
75, quadruplet à 249.

Acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 : 27

Selon la méthode décrite par PANOUSE (98) le chauffage à reflux sous un courant d'azote durant 7 heures, dans 52 ml de collidine-2,4,6 de 2,6 g d'acétoxy-21 formyloxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 8c obtenus par action de 17 ml

d'acide formique sur 2,75 g d'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 8b en présence de 14 g d'anhydride phosphorique, conduit à 1,29 g d'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 27 purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle).

Rendement total : 45 %.

Point de fusion : 184 - 186°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther.

Littérature (98) : F = 185 - 187°C.

Acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 : 28a

Toujours selon le même mode opératoire (voir méthode 1), mais en utilisant 1,95 g d'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 27, on obtient 1,15 g d'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 28a sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 206°C, après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther.

Rendement : 46 %.

$$[\alpha]_D^{25} = +132^\circ (c=0,5)$$

Analyse : C₂₆H₃₅O₈N

Calc. %	C : 63,79	H : 7,21	N : 2,86
Tr.	63,70	7,46	2,79

Spectre I.R.

C=O (Δ^4) : 1613 ; C=O (3,11,20 et uréthane) : 1701, 1718, 1724 et 1745.
C=O (acétate en 21) : 1770 ; N-OH : 3300

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 43 ; CH₃19 : 83 ; CH₃ (acétate en 21) : 129 ;
 CH₃21 : 276 ; H₄ : 344 ; C₂H₅ : triplet à 76,
 quartet à 250.

Acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-acétoxyamino)-16 α pregnène-4
trione-3,11,20 : 28b

L'acétylation de 300 mg d'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 28a dans la pyridine par l'anhydride acétique conduit, après isolement du produit par la méthode habituelle, à 287 mg d'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-acétoxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 28b sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 87 - 89°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone, d'hexane et d'éther.

Rendement : 81 %

$$[\alpha]_D^{25} = + 124,4^\circ (c=0,6)$$

Analyse : C₂₈H₃₇O₉N

Calc. %	C : 63,26	H : 7,02	N : 2,64
Tr.	62,74	7,38	3,06

Spectre I.R.

C=C (Δ^4) : 1618 ; C=O (3,11,20 et uréthane) :
 1684, 1712, 1721 et 1739 ; C=O (acétate en 21) :
 1754 ; C=O (N-acétate) : 1802 cm⁻¹

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 43 ; CH₃19 : 84 ; CH₃ (acétate en 21) : 130 ;
 CH₂21 : 278 ; H₄ : 346 ; C₂H₅ : triplet à 77, quartet
 à 253 ; CH₃ (N-acétate) : 130.

Spectre U.V.

$\lambda_{\text{max.}}$ = 234 nm ; ϵ = 14680

Acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-méthoxyamino)-16 α pregnène-4

trione-3,11,20 : 28c

La méthylation de 660 mg d'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 28a par l'iodure de méthyle dans l'acétone en présence de carbonate de potassium, selon la méthode déjà décrite, conduit à 563 mg d'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-méthoxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 28c sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 147 - 149°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther.

Rendement : 82 %

$$[\alpha]_D^{25} = + 133,2^\circ (c=1)$$

Analyse : C₂₇H₃₇O₈N

Calc. %	C : 64,39	H : 7,41	N : 2,78
Tr.	64,25	7,55	2,63

Spectre I.R.

C=C (Δ^4) : 1605 ; C=O (3) : 1665
 C=O (11,20 et uréthane) : 1720, 1724 et 1745
 C=O (acétate en 21) : 1760

Spectre de R.M.N.

CH₃¹⁸ : 42 ; CH₃¹⁹ : 84 ; CH₃ (acétate en 21) : 128 ;
 CH₂ : quartet à 275 ; H₄ : 344 ; C₂H₅ : triplet à 79,
 quartet à 253 ; OCH₃ : 224.

Spectre U.V.

$$\lambda_{\max.} = 234 \text{ nm} ; \epsilon = 14260.$$

Acétoxy-21 pregnatriène-1,4,16 trione-3,11,20 : 29

Selon la méthode utilisée par PETROW (99) pour d'autres stéroïdes, une solution de 1,330 g d'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 27 et de 600 mg de dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone dans 80 ml de benzène est chauffée à reflux, sous un courant d'azote, durant 24 heures. La solution est ensuite refroidie, filtrée et lavée à froid trois fois avec une solution de soude 5 % puis trois fois à l'eau. Après avoir séché la phase benzénique sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu 1,390 g est chromatographié sur gel de silice (éluant : mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle).

On obtient ainsi 0,961 g d'acétoxy-21 pregnatriène-1,4,16 trione-3,11,20 29 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 158 - 161°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Rendement : 72 %

Spectre I.R.

C=C (Δ^1 , Δ^4 , et Δ^{16}) : 1582, 1603 et 1626
 C=O (3) : 1678 ; C=O (20) : 1689 cm^{-1} ;
 C=O (11) : 1715 ; C=O (acétate en 21) : 1761

Spectre de R.M.N

CH_3^{18} : 55 ; CH_3^{19} : 86 ; CH_3 (acétate en 21) : 131 ;
 CH_2^{21} : 299 ; H_4 : 345 ; H_2 : 367 (2 cps) ; H_1 :
 467 (10 cps) H_{16} : 411.

Acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnadiène-

1,4 trione-3,11,20 : 30

Toujours selon le même mode opératoire (voir méthode 1), mais en utilisant 1,2 g d'acétoxy-21 pregnatriène-1,4,16

trione-3,11,20 29 on obtient 0,65 g d'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnadiène-1,4 trione-3,11,20 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 203 - 205°C, après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éther.

Rendement : 44 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 88,8^\circ \text{ (c=0,5)}$$

Analyse : C₂₆H₃₃O₈N

Calc. %	C : 64,05	H : 6,82	N : 2,87
Tr.	63,95	6,87	3,18

Spectre I.R.

C=C (Δ^1 et Δ^4) : 1592 et 1613 ; C=O (3) : 1675 ; C=O (11,20 et uréthane) : 1684, 1718 et 1736 ; C=O (acétate en 21) : 1754 ; N-OH : 3300

Spectre de R.M.N. (DMSD₆)

CH₃¹⁸ : 36 ; CH₃¹⁹ : 81 ; CH₃ (acétate en 21) : 124 ; CH₂²¹ : 279 ; H₄ : 339 ; H₂ : 362 (2 cps) ; H₁ : 457 (10 cps) C₂H₅ : triplet à 71, quartet à 244.

Spectre U.V.

$\lambda_{\text{max.}}$ = 232 nm ; ϵ = 12830.

Acétoxy-21 hydroxy-11 β pregnadiène-4,16 dione-3,20 : 34

La préparation de ce composé est celle décrite par BERNSTEIN (97). Le produit de départ est la cortisone 8a dont on prépare le dicétal en 3 et en 20 selon la méthode d'ANTONUCCI et de BERNSTEIN (101). Le dicétal de cortisone, 31a, acétylé en 21 par l'anhydride acétique dans la pyridine 31b, est déshydraté en 17 par le chlorure de thionyle dans

la pyridine. La réduction par le borohydrure de sodium de l'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 one-20 diéthylène céta1-3,20 32 dans le tétrahydrofurane en présence d'hydroxyde de sodium conduit au dihydroxy-21,11 β pregnadiène-4,16 diéthylène céta1-3,20 33 qui, après libération des cétones par l'acide sulfurique 8 % dans le méthanol et acétylation dans la pyridine par l'anhydride acétique, permet l'obtention de l'acétoxy-21 hydroxy-11 β pregnadiène-4,16 dione-3,20 34 purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle).

Rendement total : 11 %.

Point de fusion : 146 - 148°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone, d'éther de pétrole et d'éther.

$$[\alpha]_D^{25} = + 192^\circ$$

Littérature (97) : F = 148 - 149°C

$$[\alpha]_D^{24} = + 191^\circ$$

Acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α hydroxy-11 β pregnène-4 dione-3,20 : 35

Suivant le même mode opératoire (voir méthode 1) mais en utilisant 0,465 g d'acétoxy-21 hydroxy-11 β pregnadiène-4,16 dione-3,20 34 on obtient 0,171 g d'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α hydroxy-11 β pregnène-4 dione-3,20 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 140°C (dec.) après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther.

Rendement : 29 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 82,5 \text{ (c=0,9)}.$$

Analyse : $C_{26}H_{37}O_8N$

Calc. %	C : 63,52	H : 7,59	N : 2,85
Tr.	62,70	7,80	3,17

Spectre I.R.

C=C (Δ^4) : 1613 ; C=O (3) : 1661
 C=O (20 et uréthane) : 1704 et 1739
 C=O (acétate en 21) : 1754
 OH et N-OH : 3448

Spectre de R.M.N. (DMSD₆)

CH₃¹⁸ : 52 ; CH₃¹⁹ : 82 ; CH₃ (acétate en 21) : 126 ;
 CH₂²¹ : 281 ; H₄ : 335 ; C₂H₅ : triplet à 71 ;
 quartet à 243.

Acétoxy-21 hydroxy-17 pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 : 36a

L'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 36a est préparé selon la méthode décrite par CHAMBERLIN (102) :

on dissout à chaud 10 g d'acétate d'hydrocortisone 9b dans 380 ml de tétrahydrofurane anhydre et on refroidit la solution à -10°. On ajoute alors 20 ml de pyridine et 20 ml de chlorosulfite de méthyle tout en agitant et en maintenant la température entre -10 et -5° durant l'addition. On laisse revenir le mélange réactionnel à la température ambiante et on agite pendant 4 h. On verse sur de l'eau glacée et on laisse $\frac{1}{2}$ h à 0°. On filtre le précipité qui, lavé à l'eau, est séché sous vide en présence de P₂O₅. Après recristallisation dans un mélange de chloroforme et de méthanol on obtient 7,8 g d'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnadiène-4,9(11) dione-3,20 36a.

Rendement : 81 %

Point de fusion : 233 - 236°C

Littérature (102) : F = 237 - 240°C.

Acétoxy-21 pregnatriène-4,9(11), 16 dione-3,20 37

L'acétoxy-21 pregnatriène-4,9(11),16 dione-3,20 37 est préparé selon la méthode que PANOUSE (98) décrit pour préparer la Δ -16 cortisone.

Dans une solution de 4 g d'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnadiène-4,9(11) dione-3,20 36a dans 25 ml d'acide formique à 98 %, on ajoute par petites quantités tout en agitant et en maintenant la température à 0°, 20 g d'anhydride phosphorique. L'opération dure 30 mn. On verse ensuite la solution sirupeuse sur de la glace, on essore le précipité, on le lave à l'eau et on le sèche. On obtient 3,3 g d'acétoxy-21 formyloxy-17 pregnadiène-4,9(11) dione-3,20 36b.

Rendement : 77 %

Point de fusion : 209 - 212°C.

En opérant sous azote on chauffe 4 g d'acétoxy-21 formyloxy-17 pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 36b à reflux pendant 7 h dans 80 ml de collidine-2,4,6. Après refroidissement on additionne de la glace et on extrait au benzène. La couche benzénique est lavée à froid avec une solution d'acide sulfurique 20 %, à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : mélanges de dichlorométhane et d'éther). On obtient 2 g d'acétoxy-21 pregnatriène-4,9(11),16 dione-3,20 37.

Rendement : 51 %

Point de fusion : 124 - 125°C après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther.

Littérature (97) : F = 126 - 127°C.

Acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 : 38

Toujours selon la même méthode pour la condensation du N-hydroxyuréthane dans l'acide acétique (voir méthode 1) ;

mais en utilisant 400 mg d'acétoxy-21 pregnatriène-4,9(11),16 dione-3,20 37 on obtient 109 mg d'acétoxy-21 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnadiène-4,9(11) dione-3,20 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 174 - 177°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone, d'hexane et d'éther.

Rendement : 21 %

$$[\alpha]_D^{25} = + 64,5^\circ \quad (c=0,3)$$

Analyse : C₂₆H₃₅O₇N

Calc. %	C : 65,94	H : 7,45	N : 2,96
Tr.	65,93	7,62	3,00

Spectre I.R.

C=C ($\triangle^4$ et $\triangle^9$) : 1613 et 1639 ; C=O : 1664
C=O (20) : 1684 ; C=O (uréthane) : 1724
C=O (acétate en 21) : 1742 ; N-OH : 3333.

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 42 ; CH₃19 : 80 ; CH₃ (acétate en 21) : 131 ;
CH₃21 : quartet à 279 ; H₄ : 345 ; H₁₁ : 333 ;
C₂H₅ : triplet à 79, quartet à 253.

Spectre U.V.

$$\lambda_{\text{max.}} = 234,5 \text{ nm} ; \quad \epsilon = 16640.$$

Acétoxy-21 bromo-9 dihydroxy-11(3),17 pregnène-4 dione-3,20

39

Ce composé est préparé selon la méthode décrite par RAUSSE (104).

4,78 g d'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 36a en suspension dans 100 ml de tétrahydrofuranne à 15° on ajoute 48 ml d'une solution d'acide perchlorique 0,46 N puis par petites quantités 4,1 g de N-bromacétamide.

L'ensemble, laissé à l'obscurité et agité magnétiquement pendant 4 h à 25-30°, se clarifie ; on ajoute alors une solution de sulfite de sodium. La réaction est décomposée sur de la glace et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché. Après recristallisation dans un mélange d'acétone et de méthanol, on obtient 7,9 g d'acétoxy-21 bromo-9 dihydroxy-11 β , 17 pregnène-4 dione-3,20 39.

Rendement : 88 %

Point de fusion : 128 - 130°C.

Littérature (105) : F = 132 - 133°C.

Acétoxy-21 oxydo-9 β : 11 β hydroxy-17 pregnène-4
dione-3,20 40

Selon la méthode utilisée par FRIED (105), à 2,26 g d'acétoxy-21 bromo-9 dihydroxy-11 β , 17 pregnène-4 dione-3,20 39 dissous dans 40 ml de dioxanne on ajoute une solution portée à reflux de 2,05 g d'acétate de potassium anhydre dans l'éthanol. Le mélange est rapidement porté à reflux et la réaction dure 40 minutes. La solution est ensuite concentrée sous vide puis décomposée sur de la glace. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché. Le produit est ensuite dissous dans le dichlorométhane et filtré sur gel de silice. On obtient ainsi 1,61 g d'acétoxy-21 oxydo-9 β : 11 β hydroxy-17 pregnène-4 dione-3,20 40.

Rendement : 78 %

Point de fusion : 206-209°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther.

Littérature (105) : F = 209 - 211°C.

Fluoro-9 trihydroxy-11 β , 17, 21 pregnène-4 dione-3, 20 41a

On ajoute 2,7 g d'acétoxy-21 oxydo-9 β : 11 β hydroxy-17 pregnène-4 dione-3, 20 40 par petites quantités dans de l'acide fluorhydrique aqueux 70 % et on agite pendant 2 h $\frac{1}{2}$ à -50° selon la technique utilisée par RAUSSER (104). On verse la solution sur de la glace en présence de bicarbonate de sodium et on essore le précipité obtenu qu'on lave à l'eau et qu'on sèche.

Après filtration sur gel de silice dans le dichlorométhane, on obtient 1,69 g de fluoro-9 trihydroxy-11 β , 17, 21 pregnène-4 dione-3, 20 41a.

Rendement: 55 %

Point de fusion : 255 - 260°C, après recristallisation dans l'acétone.

Littérature (105) : F = 260-262°C.

Acétoxy-21 fluoro-9 dihydroxy-11 β , 17 pregnène-4 dione-3, 20 41b

L'acétylation du fluoro-9 trihydroxy-11 β , 17, 21 pregnène-4 dione-3, 20 41a dans la pyridine par l'anhydride acétique conduit à l'acétoxy-21 fluoro-9 dihydroxy-11 β , 17 pregnène-4 dione-3, 20 41b.

Point de fusion : 228 - 232°C, après recristallisation dans l'acétone.

Littérature (105) : F = 232-233°C.

Acétoxy-21 fluoro-9 hydroxy-17 pregnène-4 trione-3, 11, 20 42a :

On oxyde en 11 1,5 g d'acétoxy-21 fluoro-9 dihydroxy-11 β , 17 pregnène-4 dione-3, 20 41b par 390 mg d'anhydride chromique dans 70 ml d'acide acétique selon la

méthode décrite par FRIED (105). La réaction est agitée magnétiquement durant 45 minutes ; on ajoute ensuite 2 ml d'éthanol, puis après avoir concentré sous vide, de la glace et on extrait avec du dichlorométhane. Après avoir filtré la solution de dichlorométhane sur sulfate de sodium puis sur gel de silice on obtient 1,2 g d'acétoxy-21 fluoro-9 hydroxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 42a.

Rendement : 70 %

Point de fusion : 251 - 253°C après recristallisation dans l'éthanol 95.

Littérature (105) : F = 254 - 255°C.

Acétoxy-21 fluoro-9 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 43

Selon la méthode décrite par PANOUSE (98), on dissout 600 mg d'acétoxy-21 fluoro-9 hydroxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 42a dans 5 ml d'acide formique 98 % auquel on ajoute par petites quantités 500 mg d'anhydride phosphorique. La réaction s'effectue avec agitation et dure 30 minutes. On verse la solution sirupeuse sur de la glace et on essore le précipité qu'on lave à l'eau et qu'on sèche. Les 480 mg d'acétoxy-21 fluoro-9 formyloxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 42b ainsi préparés, sont portés à reflux, sous azote dans 14 ml de collidine-2,4,6 durant 3 heures. Le composé est isolé de la façon habituelle et on obtient 360 mg d'acétoxy-21 fluoro-9 pregnadiène-4, 16 trione-3,11,20 43 purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : mélanges de dichlorométhane et d'éther).

Rendement : 57 %

Point de fusion : 208 - 214°C, après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éther.

$$[\alpha]_D^{25} = + 183^\circ (c=1)$$

Littérature (54) ; F = 208-216°C ; $[\alpha]_D = + 175^\circ$.

Acétoxy-21 fluoro-9 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α
pregnène-4 trione-3,11,20 : 44

Selon la méthode habituelle pour la condensation du N-hydroxyuréthane dans l'acide acétique (voir méthode 1), mais en utilisant 1,745 g d'acétoxy-21 fluoro-9 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 43, on obtient 0,823 g d'acétoxy-21 fluoro-9 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 205 - 207°C, après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éther.

Rendement : 40 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 94,2 \quad (c=1)$$

Analyse : C₂₆H₃₄O₈NF

Calc. %	C : 61,53	H : 6,75	N : 2,76	F : 3,74
Tr.	61,53	6,74	2,68	3,43

Spectre I.R.

C=C (Δ^4) : 1626 ; C=O (3) : 1658
 C=O (20) : 1681 ; C=O (uréthane et 11) 1724
 C=O (acétate en 21) : 1748 ; N-OH : 3300

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 45 ; CH₃19 : 89 ; CH₃ (acétate en 21) : 132 ;
 CH₂21 : 278 ; H₄ : 350 ; C₂H₅ : triplet à 77,
 quartet à 253.

Triacétoxy-3,17,21 pregnatriène-3,5,9(11)one-20 45 :

On chauffe à reflux, selon MOFFET (107), une solution contenant 7 g d'acétoxy-21 hydroxy-17 pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 36a et 1 g d'acide paratoluène sulfonique dans 80 ml d'acétate d'isopropényle, qui est lentement

distillé à travers une colonne Vigreux pendant 18 h. Après avoir refroidi la solution, on ajoute du bicarbonate de sodium et on chasse l'excès d'acétate d'isopropényle, on verse sur de la glace et on extrait à l'acétate d'éthyle qu'on lave à l'eau et qu'on sèche sur sulfate de sodium. Le produit isolé est filtré sur alumine. On obtient 6,8 g de triacétoxy-3,17,21 pregnatriène-3,5,9(11) one-20 45.

Rendement : 80 %

Point de fusion : 166 - 174°C, après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éther.

$[\alpha]_D^{25} = -147^\circ$ (dioxanne, c=1)

Littérature (112) : F = 162-172°C ; $[\alpha]_D^{27} = -140^\circ$
(dioxanne)

Diacétoxy-17,21 fluoro-6 α pregnadiène-4,9(11) dione-3,20 46

Dans une solution de 6,7 g de triacétoxy-3,17,21 pregnatriène-3,5,9(11) one-20 45 dans 200 ml de dioxanne aqueux 65 %, on fait barboter un courant de fluorure de perchlore pendant 3 h selon la méthode décrite par BOGERT (106). Pour éliminer l'excès de fluorure de perchlore on fait circuler un courant d'azote, ensuite on verse sur de la glace et on essore le précipité formé qu'on lave et qu'on sèche. On obtient ainsi 5,9 g du mélange des composés fluoro-6 α et 6 β .

L'épimérisation se fait selon la méthode décrite par BOWERS (94) : dans une solution de 5,9 g du mélange fluoro-6 α et 6 β dans 200 ml d'acide acétique, on fait barboter du gaz chlorhydrique pendant 2 h. On verse ensuite sur de la glace en présence de bicarbonate de sodium et on extrait avec du dichlorométhane qu'on lave à l'eau et qu'on sèche sur sulfate de sodium. On obtient ainsi 5,6 g de diacétoxy-17,21 fluoro-6 α pregnadiène-4,9 (11) dione-3,20 46 purifié par deux filtrations sur alumine dans le dichlorométhane.

Rendement total : 74 %

Point de fusion : 220 - 221°C après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'éther.

$$[\alpha]_D^{25} = + 21^\circ \text{ (dioxanne ; c=1)}$$

$$[\alpha]_D^{25} = + 29^\circ \text{ (CHCl}_3 \text{ ; c=1)}$$

Littérature (106) : F = 221°C, $[\alpha]_D^{27} = + 21^\circ$ (dioxanne)

Dihydroxy-17,21 fluoro-6 α époxy-9 β : 11 β pregnène-4
dione-3,20 47

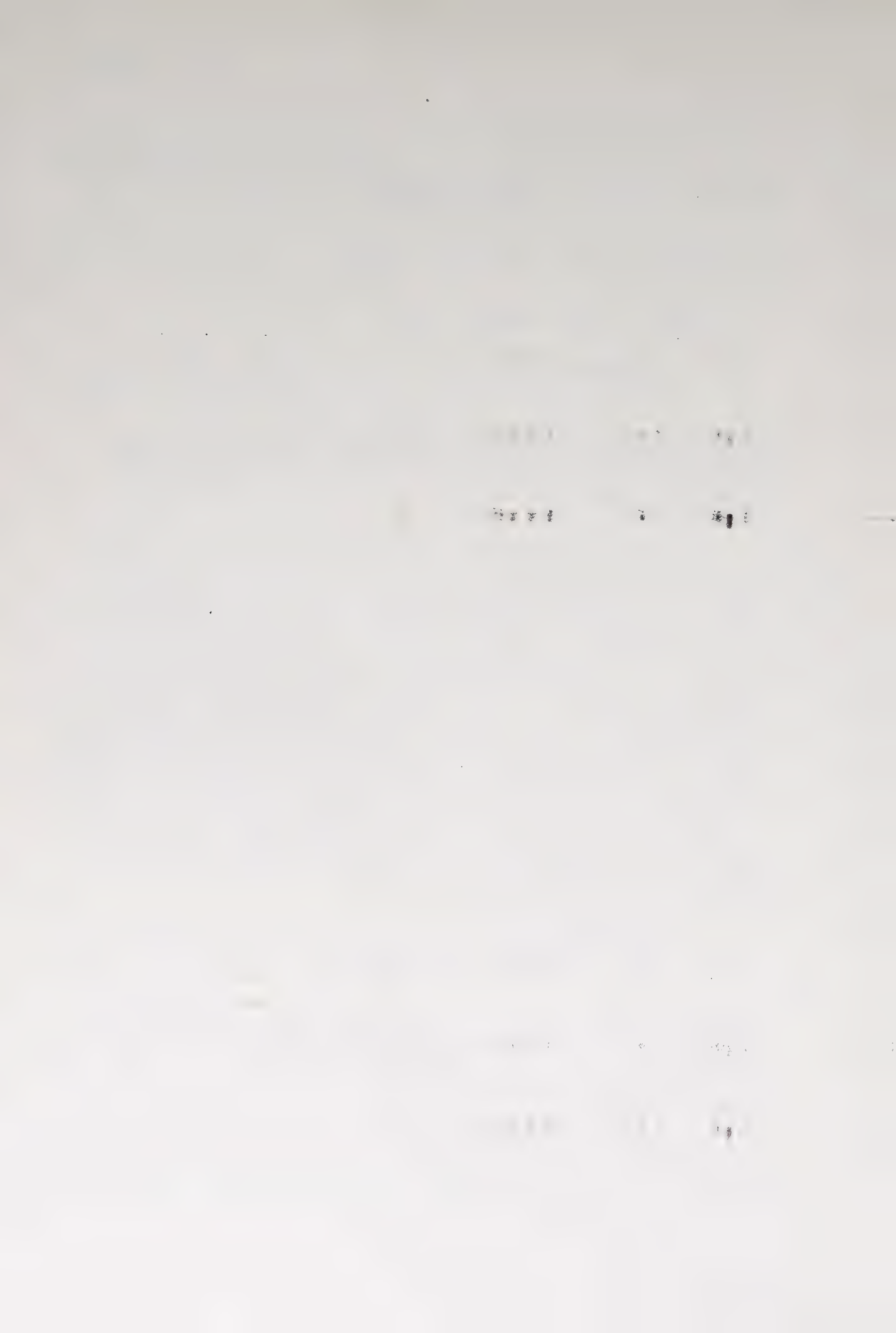
Selon la technique déjà décrite de RAUSSER (104), 5,6 g de diacétoxy-17,21 fluoro-6 α pregnadiène-4,9(11) dione-3,20 46 sont traités par 2,5 g de N-bromoacétamide dans un mélange de dichlorométhane, alcool tertiobutylique contenant de l'acide perchlorique 0,5 N. Le produit isolé est repris par 230 ml d'un mélange méthanol-chloroforme (3-2). On ajoute alors petit à petit 40 ml de soude N. Après avoir laissé 2 h à température ambiante, on neutralise par l'acide acétique, on concentre, on verse sur de la glace et on essore le précipité qui est lavé à l'eau, puis séché. On obtient ainsi 5 g de dihydroxy-17,21 fluoro-6 α époxy-9 β : 11 β pregnène-4 dione-3,20 47.

Rendement : 60 %

Point de fusion : 163-167°C.

Acétoxy-21 difluoro-6 α ,9 dihydroxy-11 β ,17 pregnène-4
dione-3,20 48

Selon la technique précédemment décrite, utilisée par RAUSSER (104), on ajoute par petites quantités 5 g de l'époxyde 9 β : 11 β 47 dans de l'acide fluorhydrique 70 % à



-50°. Après un traitement habituel, on isole 4,3 g de produit qui sont acétylés par l'anhydride acétique dans la pyridine. On obtient ainsi 4,4 g de produit brut qui, après chromatographie sur gel de silice (éluant : mélange de dichlorométhane et d'éther) conduisent à 3 g d'acétoxy-21 difluoro-6, 9 dihydroxy-11 β , 17 pregnène-4 dione-3,20 48.

Rendement : 55 %

Point de fusion : 224 - 225°C, après recristallisation dans le méthanol aqueux.

$$[\alpha]_D^{25} = +115,5^\circ \quad (c=1)$$

Littérature (94) : F = 224-226°C, $[\alpha]_D = +118^\circ$

Acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 hydroxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 : 49a

L'oxydation en 11 de 2,9 g d'acétoxy-21 difluoro-6, 9 dihydroxy-11 β , 17 pregnène-4 dione-3,20 48 par 3 ml de réactif de JONES dans 40 ml d'acétone conduit à 2,2 g d'acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 hydroxy-17 pregnène-4 trione-3, 11,20 49a isolé par extraction à l'acétate d'éthyle.

Rendement : 75 %

Point de fusion : 205 - 207°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20
50 :

Selon la méthode décrite par PANOUSE (98), le chauffage à reflux dans la collidine-2,4,6 de 2,2 g d'acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 formyloxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 49b obtenu par action de l'acide formique sur 2,2 g d'acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 hydroxy-17 pregnène-4 trione-3,11,20 49a en

présence d'anhydride phosphorique conduit à 910 mg d'acéto-
xy-21 difluoro-6 α , 9 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 50

Rendement : 43 %

Point de fusion : 206 - 208°C, après recristallisation
dans un mélange de dichlorométhane et d'éther.

Spectre I.R.

C=C (Δ^4) : 1631 ; C=C (Δ^{16}) : 1587
C=O (3) : 1678 ; C=O (11) : 1724
C=O (20) : 1686 ; C=O (acétate en 21) : 1748.

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 55 ; CH₃19 : 90 ; CH₃ (acétate en 21) : 131 ;
CH₂21 : quartet à 298 ; H₄ : 370 ; H₁₆ : 412.

Acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-16 α
pregnène-4 trione-3,11,20 : 51

Toujours selon la même méthode pour la condensation
du N-hydroxyuréthane dans l'acide acétique (voir méthode 1),
mais en utilisant 0,500 g d'acétoxy-21 difluoro-6 α , 9
pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 50 on obtient 0,195 g
d'acétoxy-21 difluoro-6 α , 9 (N-carbéthoxy N-hydroxyamino)-
16 α pregnène-4 trione-3,11,20 51 sous forme de cristaux
blancs.

Point de fusion : 190 - 192°C, après recristalli-
sation dans un mélange d'acétone et d'éther.

Rendement : 31 %

Poids moléculaire : 525, confirmé par spectre de
masse.

Analyse : C₂₆H₃₃O₈NF₂

Calc. %	C : 59,41	H : 6,34	N : 2,66	F : 7,23
Tr.	59,52	6,18	2,51	6,99

Spectre I.R.

$\text{C}=\text{C}$ (Δ^4) : 1623 ; $\text{C}=\text{O}$ (3) : 1604
 $\text{C}=\text{O}$ (20) : 1684 ; $\text{C}=\text{O}$ (11) : 1695
 $\text{C}=\text{O}$ (uréthane) : 1721 ; $\text{C}=\text{O}$ (acétate en 21) :
 1730 ; $\text{N}-\text{OH}$: 3333.

Acétoxy-21(N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4
trione-3,11,20 : 52

On abandonne 48 heures à froid la solution de 1 g d'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 27, 0,5 g de N-carbobenzyloxy hydroxylamine et de 0,5 ml d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18 dans 20 ml d'acide acétique pur cristallisable. On verse la solution dans 200 g de glace. On essore le précipité formé, on le lave à l'eau et on le sèche sous vide en présence de P_2O_5 . On purifie ce composé par chromatographie (support : gel de silice, éluant : mélanges de benzène et d'acétate d'éthyle) et on obtient 0,561 g d'acétoxy-21 (N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 52 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 214 - 215°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther.

Rendement : 39

$$[\alpha]_D^{25} = + 116,3^\circ \quad (c=0,5)$$

Analyse : $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{N}$

Calc. %	C : 67,50	H : 6,76	N : 2,54
Tr.	67,26	6,80	2,50

Spectre I.R.

$\text{C}=\text{C}$ (Δ^4) : 1613 ; $\text{C}=\text{O}$ (3) : 1653
 $\text{C}=\text{O}$ (20) : 1684 ; $\text{C}=\text{O}$ (11) : 171
 $\text{C}=\text{O}$ (uréthane) : 1733
 $\text{C}=\text{O}$ (acétate en 21) : 1757
 $\text{N}-\text{OH}$: 3378 ; δ : 1587.

Spectre de R.M.N. (C_6D_5N)

CH_3^{18} : 49 ; CH_3^{19} : 80 ; CH_3 (acétate en 21) : 120
 CH_2^{21} : 282 ; H_4 : 345 ; CH_2 (ϕ) : 320 ; ϕ : 439.

Acétoxy-21 (N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α pregna-
 diène-1,4 trione-3,11,20 : 53

En suivant le mode opératoire précédent mais en utilisant 0,140 g d'acétoxy-21 pregnatriène-1,4,16 trione-3,11,20 29 on obtient 0,090g d'acétoxy-21(N-carbobenzyloxy N-hydroxyamino)-16 α pregnadiène-1,4 trione-3,11,20 53 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 208 - 210°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther.

Rendement : 40 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 83,6^\circ (c=0,5)$$

Analyse : $C_{31}H_{35}O_8N$

Calc. %	C : 67,75	H : 6,42	N : 2,55
Tr.	67,45	6,51	2,60

Spectre I.R.

$C=C$ ($\triangle^1$ et $\triangle^4$) : 1613 ; $C=O$ (3) : 1672 ;
 $C=O$ (20) : 1712 ; $C=O$ (11) : 1721
 $C=O$ (uréthane) : 1736
 $C=O$ (acétate en 21) : 1757
 $N-OH$: 3333 ; ϕ : 1587.

Spectre de R.M.N. ($DMSd_6$)

CH_3^{18} : 36 ; CH_3^{19} : 81 ; CH_3 (acétate en 21) : 125 ;
 CH_2^{21} : 279 ; H_4 : 339 ; H_2 : 362 ; H_1 : 456 ;
 CH_2 (ϕ) : 306 ; ϕ : 441.

Spectre U.V.

$$\lambda_{\max} = 233 \text{ nm} ; \quad \varepsilon = 14210$$

Hydroxy-3 β (N-méthyl N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20:

54a

La solution de 1 g d'hydroxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20, 1b, 1 g de chlorhydrate de N-méthyl hydroxylamine, 10 ml de potasse 5 % dans 50 ml de dioxanne, est agitée magnétiquement à la température du laboratoire durant 2 heures. Elle est ensuite neutralisée avec de l'acide acétique puis concentré sous vide. Le résidu est additionné de 100 g de glace et le produit est extrait trois fois avec 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée trois fois à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'acétate d'éthyle est évaporé sous vide et des cristaux sont obtenus. Après recristallisation dans le mélange acétone hexane, on obtient 980 mg d'hydroxy-3 β (N-méthyl N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 54a sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 169 - 171°C.

Rendement : 85 %

$$[\alpha]_D^{25} = - 8,3^\circ (c=1)$$

Analyse : $C_{22}H_{35}NO_3$

Calc. %	C : 73,09	H : 9,76	N : 3,87
Tr.	73,22	9,67	3,86

Spectre I.R.

C=O 1709 ; OH et N-OH : 3333 et 3448

Spectre de R.M.N.

CH_3 18 : 39 ; CH_3 19 : 60 ; CH_3 21 : 131 ; H_6 : 322 ;
N- CH_3 : 150.

Acétoxy-3 β (N-méthyl N-acétoxyamino)-16 α pregnène-5

one-20 : 54bb

A une solution de 50 mg d'hydroxy-3 β (N-méthyl N-hydroxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 54a dans 2 ml de pyridine, on ajoute 2 ml d'anhydride acétique. Après avoir laissé 24 heures à la température ambiante, 52 mg d'acétoxy-3 β (N-méthyl N-acétoxyamino)-16 α pregnène-5 one-20 54b sont isolés, selon la méthode habituelle sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 135 - 138°C, après recristallisation dans un mélange acétone-hexane.

Rendement : 84 %.

Analyse : $C_{26}H_{39}NO_5$

Calc. %	C : 70,08	H : 8,82	N : 3,14
Tr.	70,21	8,73	3,26

Spectre I.R.

C=O (20) : 1709 ; C=O (acétate en 3) : 1730

C=O (acétate sur N) : 1770. ν_{max} : 3400 ;

ν_{max} : 1590.

Spectre de R.M.N.

CH_3 18 : 40 ; CH_3 19 : 61 ; CH_3 (acétate en 3) : 120 ;
 CH_3 (acétate sur N) : 122 ; CH_3 21 : 130 ; H_6 :323 ;
 N- CH_3 : 159.

Acétoxy-3 β (N-méthyl N-hydroxyamino)-16 α , 5 α -pregnène-

9(11)one-20 : 55

En suivant le mode opératoire décrit pour la condensation de la N-méthyl hydroxylamine avec l'hydroxy-3 β

pregnadiène-5,16 one-20 1b mais en utilisant 950 mg d'acétoxy-3 β 5 α -pregnadiène-9(11) 16 one-20 18, on isole, après une chromatographie sur 100 g de gel de silice, l'éluant étant le mélange benzène-acétate d'éthyle 3-7, et une recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane, 427 mg d'acétoxy-3 β (N-méthyl N-hydroxyamino)-16 α 5 α -pregnène-9(11) one-20 55.

Point de fusion : 152 - 155°C.

Rendement : 39 %.

$[\alpha]_D^{25} = +50,5^\circ$ (c=0,9)

Analyse : C₂₄H₃₇NO₄

Calc. %	C : 71,43	H : 9,24	N : 3,47
Tr.	71,39	9,21	3,43

Spectre I.R.

C=O (20) : 1718 ; C=O (acétate en 3) : 1739
N-OH : 3448.

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 34 ; CH₃19 : 57 ; CH₃ (acétate en 3) : 121 ;
CH₃21 : 130 ; H₁₁ : 320 ; N-CH₃ : 153.

Acétoxy-3 β (6thoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-5

one-20 56

On abandonne pendant 48 heures à froid la solution de 200 mg d'acétoxy-3 β pregnadiène-5,16 one-20 1a, de 200 mg d'éthyl dithiocarbonate de potassium et de 0,1 ml d'acide chlorhydrique concentré (d=1,18) dans 10 ml d'acide acétique pur cristallisable. On verse la solution sur de la glace et on essore le précipité formé qu'on lave à l'eau et qu'on sèche. On purifie ce composé par filtration sur gel de silice dans un mélange de benzène et d'acétate

d'éthyle 9-1 et on obtient 183 mg d'acétoxy-3 β (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-5 one-20 56 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 120 - 122°C, après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane.

Rendement : 66 %

$$[\alpha]_D^{25} = - 79,9^\circ \quad (c=0,3)$$

Analyse : C₂₆H₃₈O₄S₂

Calc. %	C : 65,25	H : 8,00	S : 13,39
Tr.	64,76	8,27	13,43

Spectre I.R.

C-S : 690 ; C=S : 1033 ; C=O (20) : 1664
C=O (acétate en 3) : 1730.

Spectre de R.M.N.

CH₃18 : 42 ; CH₃19 : 61 ; CH₃ (acétate en 3) : 121 ;
CH₃21 : 129 ; H₆ : 322 ; C₂H₅ : triplet à 85,
quartet à 279.

Acétoxy-3 α (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α 5 β -pregnane
dione-11,20 57

Suivant le même mode opératoire mais en utilisant 200 mg d'acétoxy-3 α 5 β -pregnène-16 dione-11,20 2 on obtient après une simple recristallisation dans le mélange éther-hexane 185 mg d'acétoxy-3 α (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α 5 β -pregnane dione-11,20 57 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 149 - 151°C.

Rendement : 70 %.

$$[\alpha]_D^{25} = + 32,3^\circ \text{ (c=1,5)}$$

Analyse : $C_{26}H_{38}O_5S_2$

Calc. %	C : 63,14	H : 7,75	S : 12,96
Tr.	63,09	7,78	12,76

Spectre I.R.

C-S : 695 ; C=S : 1053 ; C=O (20) : 1718
C=O (11) : 1736 ; C=O (acétate en 3) : 1748

Spectre de R.M.N.

CH_3^{18} : 37 ; CH_3^{19} : 59 ; CH_3 acétate en 3) : 121 ;
 CH_3^{21} : 128 ; C_2H_5 : triplet à 85, quartet à 279.

Acétoxy-3 (β (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α 5 α -pregnène-9(11) one-20 : 58

Suivant le même mode opératoire mais en utilisant 400 mg d'acétoxy-3 (β 5 α -pregnadiène-9(11), 16 one-20 18 on obtient, après une chromatographie sur 20 g de gel de silice (l'éluant étant le mélange benzène-acétate d'éthyle 9,8-0,2) et une recristallisation dans le mélange acétone-hexane, 186 mg d'acétoxy-3 (β (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α 5 α -pregnène-9(11) one-20 58 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 113 - 116°C.

Rendement : 35 %

$$[\alpha]_D^{25} = - 15,6^\circ \text{ (c=1)}$$

Analyse : $C_{26}H_{38}O_4S_2$

Calc. %	C : 65,25	H : 8,00
Tr.	65,31	7,99

Spectre de R.M.N.

CH₃¹⁸ : 36 ; CH₃¹⁹ : 57 ; CH₃ (acétate en 3) : 121 ;
 CH₃²¹ : 129 ; H₁₁ : 319 ; C₂H₅ : triplet à 85,
 quartet à 279.

(Éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-4 dione-3,20 59

Suivant le même mode opératoire mais en utilisant
 257 mg de pregnadiène-4,16 dione-3,20 20 on obtient, après
 une chromatographie sur 20 g de gel de silice (l'éluant
 étant le mélange benzène-acétate d'éthyle 9,5-0,5) et une
 recristallisation dans le mélange acétone, éther, hexane,
 158 mg d'(éthoxythiocarbonyl mercapto) 16 α pregnène-4
 dione-20 59 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 119 - 121°C.

Rendement : 44 %

$$[\alpha]_D^{25} = + 41^\circ \quad (c=1)$$

Analyse : C₂₄H₃₄O₃S₂

Calc. %	C : 66,34	H : 7,89	S : 14,76
Tr.	66,62	7,80	14,50

Spectre I.R.

C-S : 683 ; C=S : 1053 ; C=C (Δ^4) : 1613
 C=O (3) : 1661 ; C=O (20) : 1681.

Spectre de R.N.F.

CH₃¹⁸ : 44 ; CH₃¹⁹ : 72 ; CH₃²¹ : 130 ; H₄ : 345 ;
 C₂H₅ : triplet à 85, quartet à 279.

Spectre U.V.

$$\begin{aligned} \lambda_{\text{max.}} &= 282,5 \text{ nm} ; \quad \epsilon = 12550 \\ \lambda_{\text{max.}} &= 231,5 \text{ nm} ; \quad \epsilon = 21320 \end{aligned}$$

Acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-4
dione-3,20 : 60

En suivant le mode opératoire précédent mais en utilisant 400 mg d'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 dione-3,20 25, on obtient, après une chromatographie sur 20 g de gel de silice (l'éluant étant le mélange benzène-acétate d'éthyle 9,7-0,3) et une recristallisation dans le mélange acétone-hexane, 191 mg d'acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-4 dione-3,20 60 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 125 - 128°C.

Rendement : 36 %.

$$[\alpha]_D^{25} = - 7,3^\circ \text{ (c=1)}$$

Analyse : C₂₆H₃₆O₅S₂

Calc. %	C : 63,40	H : 7,37
Tr.	63,18	7,39

Spectre I.R.

C-S : 683 ; C=S : 1058 ; C=C (Δ^4) : 1618
C=O (3) : 1681 ; C=O (20) : 1730
C=O (acétate en 21) : 1754

Spectre de R.M.E.

CH₃18 : 47 ; CH₃19 : 71 ; CH₃ (acétate en 21) : 130;
CH₂21 : quartet à 278 ; H₁₁ : 345 ; C₂H₅ : triplet à
85, quartet à 279.

Acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-4
trione-3,11,20 : 61.

Suivant le même mode opératoire mais en utilisant

600 mg d'acétoxy-21 pregnadiène-4,16 trione-3,11,20 27, on obtient, après une filtration sur gel de silice dans le mélange benzène, acétate d'éthyle 8-2 et une recristallisation dans le mélange acétone-hexane, 440 mg d'acétoxy-21 (éthoxythiocarbonyl mercapto)-16 α pregnène-4 trione-3,11,20 61 sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 145°C.

Rendement : 55 %

$$[\alpha]_D^{25} = + 77,4^\circ \text{ (c=1)}$$

Analyse : C₂₆H₃₄O₆S₂

Calc. %	C : 61,65	N : 6,77	S : 12,73
Tr.	61,85	6,88	12,58

Spectre I.R.

C-S : 687 ; C=S : 1053 ; C=C (Δ^4) : 1618
 C=O (3) : 1681 ; C=O (20) : 1718
 C=O (11) : 1730 ; C=O (acétate en 3) : 1754.

Spectre de A.M.N.

CH₃18 : 44 ; CH₃19 : 84 ; CH₃ (acétate en 21) : 129 ;
 CH₂21 : quartet à 274 ; H₄ : 344 ; C₂H₅ : triplet à 84, quartet à 278.

Spectre U.V.

λ_{max} = 280 nm ; ϵ = 12240
 λ_{max} = 227 nm ; ϵ = 20795.

BIBLIOGRAPHIE

1. R.E. MARKER, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 4148.
2. D.K. FUKUSHIMA et T.F. GALLACHER, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 2306 et 1951, 73, 196.
3. V.R. MATTOX, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4340.
4. D. GOUD, F. GRUEN et E.B. HERSHBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 2510.
5. N.V. PHILIPS, Brevet belge 667.122 (19-1-66), Derwent 19898.
6. P. BLADON et I.A. WILLIAMS, J. Chem. Soc., 1967, 2032.
7. H. HIRSCHMANN, F.B. HIRSCHMANN et M. A. DAUS, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 539..
8. H. HIRSCHMANN et M.A. DAUS, J. Org. Chem., 1959, 24, 1114.
9. Ch. R. ENGEL et S. RAKHIT, Can. J. of Chem. 1962, 40, 2153.
10. SCHERICI, Pays bas 229.808 (8-5-58) Derwent 11425
11. MERCK et Co., Can 733.097 (14-10-58), Derwent 21280.
12. ROUSSEL UCLAF, France 1357610 (29-10-59), Derwent 12052
13. G.B. ARTH, D.B.R. JOHNSON, J. FRIED, W.W. SPOONER, D.R. HOFF et L.H. SARRET, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 3160.
14. R.E. MARKER et H.M. CROOKS, J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64, 1280.
15. K. HEUSER, J. KEBRLE, C. MEYSTRE, H. UEBERVASSER, P. WIELAND, G. AMER et A. WETTSCHIN, Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 2043.
16. R.D. HOFFSOMMER, M.B. GLATTS, D. TALL et R.L. WETTLER, J. Org. Chem., 1959, 24, 1617.
17. MERCK et Co., Brevet américain 3116303 (19-3-58) C.A., 60, 9341 h.
18. A. WETTSCHIN, Helv. Chim. Acta, 1946, 29, 1803.
19. E. KASTAR et R. WIECHERT, Ber., 1958, 91, 2664.
20. U. KREB et G. KLASPER, Ber., 57, 3011 C.
21. SYNTEX Corp., Brevet américain 3223717 (12-7-60) Derwent 19368.

22. S. NAKANISHI, J. med. Chem., 1963, 6, 798.
23. R.M. DODSON et P.B. SOLLEMAW, Brevet américain 2708201 (10-5-55).
24. HOFFMANN - LAROCHE, Brevet belge 667026 (17-1-66).
Derwent 19893.
25. AMERICAN CYANAMID Co, Brevet américain 296149 (6-3-62)
Derwent 17536.
26. B. ELLIS, V. PETROW et D. WEDLAKE, J. Chem. Soc., 1958, 3748.
27. J. ROMO, Tétrahedron, 1958, 3, 37.
28. R.H. MAZUR et J.A. CELLA, Tétrahedron, 1959, 7, 130.
29. P. CRABBE, L.M. GUERRERO, J. ROMO et F. SANCHEZ-VIESCA, Tetrahedron, 1963, 19, 25.
30. J. ROMO, L. RODRIGUEZ-HAHN, P. JOSEPH-NATHAN et P. CRABBE, Bull. Soc. Chim. France, 1964, 1276.
31. ELI LILLY et Co., Brevet américain 3197489 (27-10-61)
Derwent 17633.
32. M.E. WALL, S. STROTA, H.E. KENNEY et G.S. ABERNETHY, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 1844.
33. D. GOULD, E.L. SHAPIRO et E.B. HERSCHBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 5567.
34. D. GOULD, E.L. SHAPIRO, L.E. FINCKENOR, F. GRUEN et E.B. HERSCHBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 3158.
35. C.G. BERGSTROM, J. med. Chem., 1967, 10, 440.
36. Y. SATO et H. KANEKO, Stéroïds, 1965, 5, 279.
37. C.R. SWAINE et D.R. WAUD, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1960, 128, 259.
38. S. MARGOLIN, G. LU, J. YELNOSKY et A. MOKOVSKY, Science, 1954, 120, 576.
39. Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, Brevet français 1216931 (29-4-60) et certificat d'addition 73297 (20-9-60)
40. R.M. DODSON, C.A., 49, 14042 f
C.A., 50, 10807 b

41. R.M. DODSON, C.A., 51, 16573 b
C.A., 54, 6822 c
42. G. PEREZ, O. HALPERN, J. IRIARTE et P. CRABBE, Bull. Soc. Chim. de France 1968, 4063.
43. P. BLADON, J. Chem. Soc. 1958, 3723.
44. R.H. LAZUR et J.A. CELLA, C.A., 54, 16480 h.
45. J. ROMO, G. ROSENKRANZ et G. DJERASSI, J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, 4961 ; C.A., 50, 1936 d et C.A., 49, 14043 f.
46. J. ROMO, M. ROMERO, C. DJERASSI et G. ROSENKRANZ
J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, 1528.
47. R.M. DODSON et P.B. SOLLMAN, C.A., 54, 3525 a.
48. AMERICAN HOME PRODUCTS CORP., Brevet américain 3231588 (5-10-62), Derwent 19851.
49. R.G. HARVEY, E.R. DESOMBRE et E.V. JENSEN, Stéroïds, 1967, 2, 101.
50. G. DREFAHL, K. PONSOLD, B. SCHONECKER et U. ROTT, Ber., 1966, 22, 366 et 1965, 22, 186.
51. S. JULIA et H. LINARES, Compt. rend. Acad. Sci., 1961, 252, 2560.
52. J.B. PIKE, M.A. REBENSTORF, G. SLOMP et F.A. Mac KELLAR, J. Org. Chem., 1963, 28, 2499.
53. G.P. FUELLER et B. RIEGEL, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 3686.
54. A.S. HOFFMAN, H.M. KISSMAN et M.J. WEISS, J. Med. Pharm. Chem., 1962, 5, 962.
55. W. FRITSCH, G. SEIDL et H. RUSCHIG, Ann. Chem., 1964, 677, 139.
56. H.L. SLATES et N.L. WENDLER, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 5472.
57. J.A. MOORE et L.J. PANDYA, J. Org. Chem., 1964, 29, 336.
58. R.H. DODSON, P.B. SOLLMAN et J.R. DEASON, J. Org. Chem., 1965, 30, 2009.
59. R. DODSON et L. J. MOORE, J. Amer. Chem. Soc., 1943, 65, 23.

60. A. BRUSON, U.S. Pat., 2352516, 2352514.
61. F. WINTERNITZ et R. LACHAZETTE, Bull. Soc. Chim. de France, 1957, 1103 et 1958, 664.
62. R. LACHAZETTE, Thèse doctorat, Montpellier, 1957.
63. G.P. MUELLER, R.E. STOBACH et R.S. WINNIFORD, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 4888.
64. E. TOROMANOFF, Bull. Soc. Chim. de France 1962, 708.
65. C. DJERASSI, Bull. Soc. Chim. de France, 1957, 741.
66. W.A. STRUCK et R.L. HOUTMAN, J. Org. Chem. 1961, 26, 3883.
67. P. CRABBE, Tétrahedron, 1963, 19, 51.
68. P. CRABBE, F. Mc. CAPRA, F. COVER et A.J. SCOTT Tetrahedron, 1964, 20, 2455.
69. J.N. SHOOLERY et M.T. ROGERS, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 5121.
70. R.F. ZURCHER, Helv. Chim. Acta, 1961, 44, 1775 et 1963, 46, 2054.
71. Y. KAWAZOE, Y. SATO, M. NATSUME, H. HASEGAWA, T. OKAMOTO et K. TSUDA, Chem. Pharm. Bull., (Tokyo) 1962, 10, 338.
72. A.D. CROSS, H. CARPIO et H.J. RINGOLD, J. med. Chem., 1963, 6, 198.
73. J. JACQUESY, J. LEHN et J. LEVISALLES, Bull. Soc. Chim. de France, 1961, 2444.
74. G. SLOMP et B. Mc GARVEY, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 2200.
75. N.C. TWITT, J. Org. Chem., 1962, 27, 2693.
76. A.D. CROSS et C. BLARD, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 5317.
77. R.V. BRUTCHER et W. BAUER, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2236.
78. S. RAKHIT et Ch. R. ENGEL, Can. J. of Chem. 1962, 40, 2163.
79. C. DJERASSI, I. FRONEGUERA et O. MANCERA, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 2383.
80. EL. ALLINGER et M.A. DAROGE, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 4256.

81. J.C. DANILEWICZ et W. KLYNE, J. Chem. Soc., 1965, 1306.
82. A.D. CROSS et P. CRABBE, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 1221.
83. L.W. JONES, J. Amer. Chem. Soc., 1898, 20, 40.
84. R.T. MAJOR, F. DURSCH et H.J. HESS, J. Org. Chem., 1959, 24, 431.
85. JONES et NEUFFER, J. Amer. Chem. Soc., 1914, 36, 2202.
86. A.T. FULLER et H. KING, J. Chem. Soc., 1947, 963.
87. NYBERG et CHRISTENSEN, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 1223.
88. Org. Synth., 1957, vol. 1, 401.
89. A.C. COPE et P.H. TOWLE, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 3427.
90. W.E. DULIN, L.E. BARNES, E.M. GLENN, S.C. LYSTER et E.J. COLLINS, Metabolism, 1958, 7, 398.
91. J. FRIED et A. BORMAN, Vitamins and Hormones, 1958, 16, 358.
92. W.P. SCHNEIDER, F.H. LINCOLN, G.B. SPERO, H.C. MURRAY et J.L. THOMPSON, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 3167.
93. A. BOWERS et H.J. RINGOLD, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 4423.
94. A. BOWERS, E. DENOT, M.B. SANCHEZ et H.J. RINGOLD, Tetrahedron, 1958, 3, 14 et 1959, 7, 153.
95. J.A. EDWARDS, H.J. RINGOLD et C. D'JERASSI, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 3156.
96. R. ANTONUCCI, S. BERNSTEIN et R.H. LENHARD, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 2956.
97. W.S. ALLEN et S. BERNSTEIN, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 1028.
98. J.J. PAFOUSE, L. JANLOK et P.J. CORNU, C.R. Acad. Sci., 1966, série C, 263, 1249.
99. D. BURN, D.N. KIRK et V. PETROW, Proc. Chem. Soc., 1960, 14.

100. R.N. JONES, P. HUMPHRIES, E. PACKARD et K. DOBRINER,
J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 86.
101. R. ANTONUCCI, S. BERNSTEIN, M. HELLER, R.H. LENHARD,
R. LITTEL et J.H. WILLIAMS, J. Org. Chem., 1953, 18, 70.
102. E.M. CHAMBERLIN, E.W. TRISTRAM, T. UTNE et J.M. CHERMERDA,
J. Org. Chem., 1960, 25, 295.
103. G. BERTI, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 1213.
104. R. RAUSSER, A.M. LYNCHESKI, H. HARRIS,
R. GRÓCELA, N. MURRIL, E. BELLAMY,
D. FERCHINGER, W. GEBERT, H.L. HERZOG,
E.B. HERSCHBERG et E.P. OLIVETO, J. Org. Chem., 1966,
31, 26.
105. J. FRIED et E.F. SABO, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79,
1130.
106. V.V. BOGERT et B.M. BLOOM, C.A., 1962, 56, 6061 h.
107. R.B. MOFFET et B.V. ANDERSON, J. Amer. Chem. Soc., 1954,
76, 747.
108. K. FLOREY et M. EHREINSTEIN, J. Org. Chem., 1954, 19,
1331.
109. G.S. ABERNETHY Jr et M.E. WALL J. Org. Chem., 1969, 34
1606..
110. H. MAJERT et E. BECKMANN, Ann. Chem., 1909, 365, 204.
111. F. HOFFMANN LAROCHE et Cie, Bulletin Officiel de la
propriété industrielle, 30 juin 1969, n° 26, 680.
112. B.M. BLOOM, V.V. BOGERT et R. PINSON Jr., Chem et Ind.
1959, 1317.

TABLE des MATIERES

- Introduction	1
- CHAPITRE I	
Mécanisme et stéréochimie de l'addition de MICHAEL sur les stéroïdes  -16 céto-20.	6
- CHAPITRE II	
Addition du N-hydroxyuréthane	14
Développement de la réaction d'addition du N-hydroxyuréthane	31
Addition de la N-carbobenzyloxy hydroxylamine	54
Addition de la N-méthyl hydroxylamine	57
- CHAPITRE III	
Addition des xanthogénates	61
- Conclusion	69
- Partie Expérimentale	71
- Bibliographie	117

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le
Le doyen de la Faculté
des Sciences,

